IL POLICLINICO

PERIODICO DI MEDICINA, CHIRURGIA ED IGIENE

FONDATO DAI PROFESSORI

GUIDO BACCELLI FRANCESCO DURANTE

SEZIONE MEDICA

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Volume XLVI - Anno 1939

ROMA
Editore: LUIGI POZZI
N. 14 — Via Sistina — N. 14

1939-XVIII

COLLABORATORI EFFETTIVI

DELLA

SEZIONE MEDICA

Volume XLVI (1939)

Austoni dott. Mario, Clinica Medica Generale della R. Università di Roma. Pag. 113.

Balestrieri dott. Federico, Clinica Medica Generale della R. Università di Parma. Pagg. 36.

Bini dott. Lucio, assistente nella Clinica delle Malattie nervose e mentali della R. Università di Roma. Pag. 99.

Borruso dott. Gaetano, lib. doc., aiuto negli Ospedali Riuniti di Roma. Pag. 554, 589.

Camera dott. Giuseppe, Clinica Medica Generale della R. Università di Parma. Pag. 36.

Cataldi dott. C. M., assistente ord. nell'Istituto di Clinica Medica Generale e Terapia Medica della R. Università di Napoli. Pag. 236.

Celli dott. Aldo, Istituto di Patologia Medica e Metodologia Clinica della R. Università di Roma. Pag. 248.

Ciaccio dott. Ivan, assistente nella Clinica Dermosifilopatica della R. Università di Messina. Pag. 265.

D'Alessandro dott. Raffaele, maggiore medico, direttore del Laboratorio di Medicina Legale Militare, Scuola di Applicazione di Sanità Militare, Firenze. Pag. 398.

Della Maggiore dott. Bruno, Clinica Medica Generale della R. Università di Siena. Pag. 356, 574.

De Muro dott. Paolo, lib. doc., Istituto di Clinica Medica Generale della R. Università di Roma. Pag. 61.

De Niederhäusern dott. Adolfo, tenente medico, Centro di Studi di Criopatologia, Genova. Pag. 314.

De R[illegible] dott. Salvatore, lib. doc., assistente nell'Istituto di Clinica Medica Generale e Terapia Medica della R. Università di Pisa. Pag. 139, 294, 345.

Di Marco dott. Ignazio, assistente vol. nell'Istituto di Clinica Medica della R. Università di Roma. Pag. 209.

Ferretti dott. Rodolfo, Istituto « Carlo Forlanini », Clinica Tisiologica della R. Università di Roma. Pag. 468.

Fici prof. Vincenzo, direttore del Sanatorio Popolare « Vincenzo Cervello » di Palermo. Pag. 215.

Fingerland dott. Antonin, direttore dell'Istituto di Anatomia Patologica e Batteriologia di Hradec Králové (Cecoslovacchia). Pag. 433.

Forconi dott. Aldo, Clinica Medica Generale della R. Università di Siena. Pag. 356.

Forza dott. Francesco, Istituto di Clinica Medica Generale della R. Università di Catania. Pag. 15.

Galli dott. Federico, Istituto di Clinica Medica della R. Università di Roma. Pag. 233.

Gedda dott. Luigi, Istituto di Patologia Medica e Metodologia Clinica della R. Università di Roma. Pag. 248.

Gosio dott. Renato, lib. doc., aiuto nell'Istituto di Semeiotica Medica della R. Università di Roma. Pag. 385.

Impallomeni dott. Rosario, capitano medico, assistente militare nell'Istituto di Clinica Medica Generale della R. Università di Roma. Pag. 1, 61.

Introna dott. Francesco, Istituto di Patologia Medica e Metodologia Clinica della R. Università di Roma. Pag. 248.

Lenzi dott. Eugenio, interno nell'Istituto di Clinica Medica Generale e Terapia Medica della R. Università di Pisa. Pag. 139.

Lucherini prof. Tommaso, primario medico e aggregato clinico negli Ospedali Riuniti di Roma. Pag. 169.

Marconi dott. Federico, Istituto di Anatomia Patologica e Batteriologia di Hradec Králové (Cecoslovacchia). Pag. 433.

Marfori dott. Luigi, Clinica Medica Generale della R. Università di Roma. Pag. 113.

Mariani dott. B., Istituto di Clinica Medica Generale e Tarapia Clinica della R. Università di Roma. Pag. 485, 525.

Martinetti dott. Renato, Clinica Medica della R. Università di Siena. pag. 574.

Mesiti dott. Mario, Istituto « Carlo Forlanini », Clinica Tisiologica della R. Università di Roma. Pag. 468.

Mino dott. Prospero, lib. doc., primario medico, direttore della Sezione Generale Medica dell'Ospedale Maggiore di Vercelli. Pag. 410.

Mircoli dott. Domenico, Istituto di Patologia Medica e Metodologia Clinica della R. Università di Modena. Pag. 44.

Mussafia dott.ssa Adriana, Istituto di Clinica Medica della R. Università di Roma. Pag. 233.

Nicosia dott. S., interno nell'Istituto di Semeiotica Medica della R. Università di Roma. Pag. 385.

Recchia dott. Francesco, assistente nella Clinica delle Malattie infettive della R. Università di Roma. Pag. 371, 502.

Rubegni dott. R., assistente nell'Istituto di Clinica Medica della R. Università di Roma. Pag. 566.

Sabatelli dott. Francesco, assistente nell'Istituto di Clinica Medica della R. Università di Genova. Pag. 540.

Sauer dott. Anita, R. Clinica Medica dell'Università di Roma. Pag. 165, 461.

Schiassi prof. Francesco, direttore dell'Istituto di Patologia Medica e Metodologia Clinica della R. Università di Bologna. Pag. 79.

Torrioli dott. Mario, lib. doc., aiuto nella Clinica Medica della R. Università di Roma. Pag. 385, 337.

Indice alfabetico delle memorie originali pubblicate nell'anno 1939 sulla

Sezione Medica del "POLICLINICO,,

Volume XLVI (1939)

LAVORI ORIGINALI

Anno XLVI Roma, 1° Gennaio 1939 - XVII Num. 1

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

PREZZI D'ABBONAMENTO ANNUO AL « POLICLINICO » PER IL 1939

Singoli:	Italia	Estero	Cumulativi:	Italia	Estero
(1) Alla sola sezione pratica (settimanale)	L. 70 —	L. 115	(2) Alle due sezioni (pratica e medica) . .	L. 110	L. 165
(1-*a*) Alla sola sezione medica (mensile) . .	L. 55 —	L. 65	(3) Alle due sezioni (pratica e chirurgica)	L. 110	L. 165
(1-*b*) Alla sola sezione chirurgica (mensile)	L. 55 —	L. 65	(4) Alle tre sezioni (prat., med. e chirur.)	L. 140	L. 195

Un numero separato della Sezione Medica o della Chirurgica L 6; della Pratica L. 4,00

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Istituto di Clinica Medica Generale della R. Università di Roma
Direttore: Prof. Cesare Frugoni

Colecistografia sotto stimolo.

Dott. Rosario Impallomeni
Capitano Medico - Assistente Militare.

I tentativi di abbreviare il tempo di visualizzazione radiologica della vescicola biliare, dopo somministrazione di tetraiodo, si iniziarono con il Koza ed il Geling (1928), ma cominciarono ad ottenere pratica attuazione dopo la comparsa del metodo di colecistografia rapida dell'Antonucci (1931). Con questo metodo s'iniziò un ampio studio delle possibilità di precoce visualizzazione della vescicola biliare, durante il quale altri e non pochi metodi di colecistografia rapida furono avanzati, e critiche, piuttosto fondate, furono mosse ai vari metodi proposti. Oggi il problema della colecistografia non può ricevere una soluzione, nè grandi vantaggi, dai metodi rapidi prospettati dall'Antonucci e dagli Autori successivi, per la non costante risposta di questi metodi nei casi patologici e perchè in essi non si tiene nel dovuto conto quello che è il fattore più importante della prova colecistografica, cioè la secrezione della bile, che è il veicolo del mezzo di contrasto.

Già il Busi aveva scritto, nel suo Trattato, che « *nel complesso quadro delle funzioni epatiche la prova di Graham pare legata esclusivamente a quella della secrezione della bile, di cui segue le vicende* ». Ma la colecisto-

grafia ha continuato ad essere condotta a digiuno, cioè a basso regime di secrezione biliare, che a digiuno è minima. Si è continuato a fondare la ricerca non sulla funzione della cellula epatica di secernere la bile, ma sulla funzione emuntoria della stessa cellula, sulla funzione di escrezione delle sostanze estranee all'organismo. Gli stessi metodi di colecistografia rapida non furono improntati alla necessità di rendere fisiologica l'indagine, ma ebbero lo scopo di abbreviare il tempo occorrente ad espletare la ricerca. Ma una indagine può essere svolta rapidamente se è fisiologicamente rapida la funzione su cui essa è fondata. Ci deve, cioè, essere rapporto tra tempo di svolgimento della prova e tempo di evoluzione fisiologica della funzione studiata. Un metodo di ricerca che vuole abbreviare una indagine senza tener conto di questi rapporti, e senza avere esatta conoscenza del meccanismo fisiologico della prova, non può essere che afisiologica e quindi non può dare che risultati inattendibili.

La gran maggioranza dei metodi di colecistografia rapida hanno ottenuto una precoce visualizzazione della vescicola biliare, quindi una rapida eliminazione di bile tetraiodata, stimolando indirettamente la funzione biligenetica della cellula epatica. La stimolazione fisiologica di questa funzione non può avvenire se non con quei mezzi che normalmente intervengono nella digestione degli alimenti, cioè per mezzo di quelle sostanze che nella normale e fisiologica digestione arrivano al fegato, per assorbimento, dal lume intestinale. Queste sostanze sono, come la fisiologia insegna, i componenti stessi della bile, i suoi acidi ed i suoi sali, ed i prodotti di scissione delle sostanze alimentari, tra i quali i prodotti di scissione dei protidi sono i più attivi. Invece, fatta eccezione del Geling e, successivamente di Jankelson ed Altmann, i quali adoperarono il sale sodico di acido deidrocolico, e del tentativo del Capua con glicocolato di sodio, a risultati non soddisfacenti, gli altri ricercatori hanno adoperato sostanze e mezzi i quali stimolano la complessa funzionalità epatica attraverso le varie funzioni che il fegato esplica nell'economia organica. Furono adoperate diverse sostanze e diversi mezzi: soluzioni glucosate al 40 %, indacocarminio, fenolsulfonftaleina (Antonucci); soluzione ipertonica di cloruro di sodio (Sciacca); diuretici mercuriali, urosal (Capua); rosa-bengala (Stefanini), adrenalina (Zanetti); acetilcolina, urotropina (Barbieri e Facci-Tosatti); atophanyl (Lusena); la diatermia, la Roentgenirradiazione del reticolo endotelio (Zappalà); l'aumento della concentrazione del sangue, mediante sudorazioni profuse, ecc.

La molteplicità di stimoli adoperati con il risultato di una rapida eliminazione di bile tetraiodata va messa in rapporto con la molteplicità delle funzioni epatiche. È da ritenersi esatta l'affermazione dell'Antonucci, il quale scrive, nel tentativo di interpretare il meccanismo di rapida visualizzazione della vescicola biliare, nei vari metodi rapidi, che in essa si esercita una *stimolazione della funzione epatica in senso lato*. È dunque una stimolazione indiretta di quella funzione di secrezione della bile, alle cui vicende il Busi legava i risultati della prova di Graham. Questi metodi si allontanano quindi dalla diretta via fisiologica che una prova funzionale deve seguire. Essi dimostrano che molteplici sono le funzioni del fegato, tra le quali è da mettersi specialmente in evidenza la funzione di regolazione della concentrazione del sangue: essi dimostrano le intime correlazioni esistenti tra una funzione epatica e l'altra, ma rendono di difficile apprezzamento le variazioni dalla norma, costituite dalla non visualizzazione o dalla visualizzazione tardiva della vesci-

cola biliare. Ciò avviene appunto perchè nella molteplicità delle funzioni epatiche che possono entrare in gioco nei vari metodi, noi non possiamo, con un criterio nemmeno approssimativo, affermare a quale mancata funzione sia da riferirsi il difetto di visualizzazione della colecisti. A rendere più complessa questa valutazione concorre il fatto che non tutte le funzioni del fegato sono chiare e conosciute.

A sostenere l'utilità di questi metodi rapidi non valgono le asserzioni che la colecistografia rapida costituisca una prova di carico epatica, perchè essa non può venire considerata una prova di carico per la funzione biligenetica e, perchè, d'altra parte, è esagerato ritenere, per un organo che ha la capacità e la molteplicità funzionale del fegato, che la tecnica rapida (nel metodo Antonucci, ad esempio, 40 gr. di glucosio in 100 cc. d'acqua per vena) imponga alla funzionalità epatica il massimo sforzo.

Nè si può ritenere che il metodo rapido possa valere come prova di carico della capacità di distensione della vescicola biliare per un più abbondante afflusso di bile tetraiodata nell'unità di tempo.

Barbera e Capua, in un soggetto che presentava una fistola biliare, hanno praticato la prova di Graham e la prova di Antonucci, ed hanno rilevato che nel metodo rapido si otteneva uno scarico brusco di bile tetraiodata, più abbondante che nel metodo di Graham. In questa prova si aveva l'eliminazione in sette ore di una quantità di bile quasi uguale a quella che con il metodo Antonucci si eliminava in tre ore. Ma in tre ore si eliminavano 47 cc. di bile. Ed è esagerato l'affermare che questa quantità di bile possa esercitare la funzione di prova di carico della capacità di distendersi della vescicola biliare, quando si pensi che la secrezione giornaliera di bile varia tra i 500 e 1100 cc.

*
* *

Queste considerazioni mostrano le deficienze dei metodi di colecistografia rapida, la cui utilità clinica è molto relativa. Ciò non significa, però, che l'unico metodo di indagine colecistografica debba rimanere il metodo di Graham, il quale, perchè condotto a digiuno, ha il difetto di avvalersi della funzione biligenetica in periodo di riposo. Io ho di recente richiamato l'attenzione sulla necessità e sulla possibilità di svolgere l'indagine colecistografica stimolando la funzione di secrezione della bile alla quale l'indagine è legata. A questo scopo ho utilizzato, come stimolo, il sale sodico di acido deidrocolico, che, come abbiamo visto, era già stato adoperato in colecistografia.

Nel metodo di colecistografia sotto stimolo di sali biliari, che ho in altra occasione descritto, si inietta contemporaneamente, dopo averle mescolate nella stessa siringa che serve per l'iniezione intravenosa, la dose normale di tetraiodo e dieci centrimetri cubici di una soluzione al 20 % di deidrocolato di sodio (Didrocol Recordati). Il malato non subisce nessuna preparazione e non modifica assolutamente la sua alimentazione abituale nei giorni precedenti all'indagine. La mattina a digiuno, dopo clisma di pulizia, si pratica l'iniezione intravenosa della mescolanza, lentamente, il più lentamente possibile. Nessun inconveniente è stato mai rilevato nei numerosi casi nei quali ho praticato il metodo. Somministrata la tetraiodo e lo stimolo si riprendono radiogrammi alla prima ed alla seconda ora.

Nei soggetti normali alla prima ora la vescicale biliare è nettamente vi-

sualizzata, con un'ombra tenue, ma bene apprezzabile; frequentemente ha già raggiunto il massimo della sua ampiezza. Alla seconda ora la vescicola biliare è sempre nettamente più opaca e si presenta con le migliori caratteristiche di ampiezza e di opacità che si possono rilevare nell'indagine secondo Graham. In pochi casi l'ombra vescicolare ha una ampiezza eguale o maggiore di quella che presentava alla prima ora. Ma nel maggior numero dei casi l'ampiezza dell'immagine colecistica è ridotta rispetto a quella rilevata un'ora prima.

A questo proposito è bene notare che anche nel metodo di Graham è possibile mettere qualche volta in evidenza una precoce comparsa dell'ombra vescicolare, in qualche caso piuttosto raro perfino alla prima ora. Ma le caratteristiche di evoluzione dell'immagine colecistica sono perfettamente diverse nel metodo di Graham e nel metodo sotto stimolo di sali biliari. Se ne ha una chiara dimostrazione raffrontando i risultati in serie delle due prove praticate nello stesso soggetto (figg. 1 e 2).

Nel primo metodo la vescicola biliare si visualizza con un'ombra dapprima piccola e scarsamente opaca, che aumenta gradatamente di ampiezza e di opacità; raggiunge la massima dimensione verso la sesta ora. Nel secondo la vescicola biliare normale si visualizza rapidamente, talvolta già a 15 minuti dall'intravenosa, raggiunge rapidamente il massimo di ampiezza alla prima o al più tardi alla seconda ora, e poi si riduce gradatamente di dimensione, aumentando di opacità.

È evidente che le caratteristiche che presentano i radiogrammi rilevati alla prima ed alla seconda ora della prova sotto stimolo di sali biliari, siano da mettersi in rapporto con la rapidità di riempimento della vescicola biliare, cioè con la rapidità con la quale si ottiene secrezione di bile tetraiodata, che può considerarsi funzione della rapidità di risposta della cellula epatica allo stimolo secretorio somministrato, ed in rapporto con il potere di concentrazione della vescicola biliare stessa.

Rilevate queste caratteristiche, dopo la seconda ora l'indagine può essere perfezionata con lo studio della colecisti nelle varie posizioni e proiezioni e con lo studio dello svuotamento.

Ma se l'indagine rileva modificazioni di queste caratteristiche, se si esce cioè della normalità, è necessario riprendere, prima di perfezionare la prova, un altra radiogramma alla quarta, quinta ora. E sarà necessario protrarre l'esame fino alla decima ora nei casi a mancata visualizzazione della vescicola biliare, per l'eventualità di una tardiva comparsa dell'ombra vescicolare.

*
* *

Dopo lo studio nei casi normali del metodo di colecistografia sotto stimolo che ho descritto, del quale ho qui rapidamente riassunto i risultati, ampiamente riferiti in uno studio precedente, ho applicato questo metodo in quaranta casi patologici. I risultati che ho ottenuto in essi sono veramente soddisfacenti.

In questi casi la visualizzazione della vescicola biliare è stata negativa nove volte. In tre di essi, che presentavano segni clinici di sofferenza epatica, la mancata visualizzazione della vescicola biliare è stata controllata con il metodo di Graham. Anche con questo metodo la colecisti non si è visualizzata.

In un caso di cirrosi epatica itterigena, senza ascite, la negatività del metodo sotto stimolo non fu controllata con il metodo di Graham perchè il paziente aveva avuto disturbi dopo l'intravenosa, con aumento, nei giorni successivi, della bilirubinemia.

Negli altri 5 casi non è stato possibile eseguire come controllo il metodo di Graham: ma in due era stata rilevata la presenza di calcoli biliari all'indagine diretta, in due era stata posta diagnosi clinica di colelitiasi, nell'ultimo, che presentava una sindrome dolorosa dell'addome destro, l'indagine radiologica del digerente rilevò alterazioni duodenali che deponevano per l'esistenza di adesioni duodeno-colecistiche.

In un caso di Giardiasi intestinale il metodo sotto stimolo aveva visualizzato una così tenue ombra vescicolare che la prova poteva ritenersi praticamente negativa. La prova di controllo secondo Graham, eseguita subito dopo (la seconda iniezione intravenosa di tetraiodo è stata praticata 14 ore dopo la prima) ha visualizzato la vescicola biliare con una discreta opacità. Questa netta visualizzazione alla Graham può essere dovuta all'immediato susseguirsi delle due prove e la migliore visualizzazione dopo la seconda iniezione potrebbe essersi prodotta con il meccanismo sul quale è basata la prova frazionata di Sandström. A questo proposito è bene mettere in evidenza come sia ben tollerata la somministrazione a breve distanza di due dosi normali di tetraiodo. Ciò potrebbe avere pratica utilizzazione perchè, con molta probabilità, ripetendo a 24 ore di distanza l'indagine nei casi a visualizzazione negativa, qualora non esistano controindicazioni cliniche, si potrebbe ridurre la frequenza dei risultati negativi nelle indagini colecistografiche.

Ad ogni modo, se vogliamo aggiungere questo caso a negatività relativa ai nove casi di negatività assoluta, riferiti dianzi, abbiamo un massimo di frequenza del 25 % di reperti negativi del metodo di colecistografia sotto stimolo di sali biliari.

In quanto ai controlli dei risultati negativi, ottenuti nel metodo con Didrocol, mediante la prova di Graham, è degno di nota il caso di un soggetto affetto da paratifo, con sieroagglutinazione positiva da 1/800 ad 1/1600 per il b. paratifico B, nel quale il metodo di colecistografia sotto stimolo ha nettamente visualizzato la vescicola biliare, mentre una prova colecistografica eseguita cinque giorni prima secondo il metodo classico di Graham aveva avuto esito perfettamente negativo.

Nei rimanenti 30 casi nei quali la vescicola biliare si è visualizzata, è stato possibile studiare quest'organo come lo si studia nel metodo di Graham e mettere in evidenza alterazioni della forma e della mobilità, la presenza di calcoli biliari non visualizzabili all'indagine diretta (fig. 3) e l'esistenza di aderenze con gli organi vicini (fig. 4). Ma come caratteristiche proprie del metodo è stato possibile mettere chiaramente in evidenza difetti nel tempo di comparsa dell'immagine colecistica e nella evoluzione delle dimensioni e dell'intensità d'ombra della vescicola biliare.

L'inizio della visualizzazione della colecisti si è ottenuto nella prima ora in dieci pazienti, nella seconda ora in quattordici, nella terza ora in tre, nella quinta ora in un solo caso. In due casi si è ottenuta la visualizzazione della colecisti soltanto dopo la somministrazione dei torli d'uovo.

Varia è stata l'evoluzione dell'ombra vescicolare in rapporto alla sua ampiezza ed alla sua opacità. Questi due caratteri rimanevano talvolta inalterati

dalla prima visualizzazione della colecisti fino al termine dell'indagine. In questi casi la vescicola biliare, resasi visibile, rimaneva invariata per ampiezza ed intensità d'ombra non ostante il trascorrere delle ore. Nella maggioranza dei casi, però, questi caratteri si combinavano variamente tra loro, variando ora l'uno, ora l'altro, o tutti e due insieme. Così l'ampiezza dell'ombra vescicolare ha raggiunto il suo massimo in tempo variabile fino alla quinta ora, talvolta riducendosi successivamente di dimensioni, tal'altra rimanendo stazionaria. Anche l'intensità d'ombra è rimasta alcune volte invariata, pur variando la grandezza dell'immagine colecistica; altre volte è andata gradatamente aumentando, raggiungendo il massimo di opacità in ore diverse, fino alla sesta ora.

È evidente come il variare del tempo di visualizzazione ed il vario comportamento dei caratteri di ampiezza dell'ombra colecistica, ci informino, con il variare dalla norma del riempimento della vescicola biliare, della variata capacità di risposta della cellula epatica all'eccitazione secretoria, apportata con lo stimolo colagogo del sale biliare iniettato. Il vario comportamento dei caratteri di opacità ci indica le variazioni della capacità di concentrazione posseduta dalla vescicola biliare.

Risulta chiaro, dunque, che in ogni indagine colecistografica sotto stimolo si raccolgono segni più facilmente ed obiettivamente apprezzabili delle capacità funzionali degli organi che entrano in gioco nel meccanismo della prova. Questi segni con il vario loro associarsi, danno una propria e più chiara fisionomia ed individualità ad ogni esame colecistografico. Ed è giusta l'osservazione del Demole, che i risultati di ciascuna colecistografia debbono essere individualmente valutati in rapporto al caso clinico, appunto perchè con mentalità clinica debbono essere valutati i risultati di ogni indagine e di quella radiologica in modo particolare.

*
* *

I risultati, che ho riferito, del metodo di colecistografia sotto stimolo di sali biliari, nei normali e nei malati, ci dicono quale sia l'importanza dello stimolo biligenetico in colecistografia. Lo stimolo veramente ideale, in questa indagine, sarebbe lo stimolo alimentare. A questo stimolo, difatti, io ritengo si debba riferire la rapida visualizzazione della vescicola biliare nel metodo del Nuvoli, nel quale si fanno ingerire a digiuno due torli d'uovo, due ore prima dell'iniezione intravenosa di tetraiodo.

Il metodo sorse dalla convinzione che i torli d'uovo vuotassero, mediante il loro noto ed efficace potere colecistocinetico, la vescicola biliare, prima della prova. Ma, come ho potuto dimostrare mediante lo studio del riempimento della colecisti nel metodo di Graham, e come è facile dedurre dalle nozioni di fisiologia della secrezione biliare, la mattina a digiuno la colecisti è retratta e a scarso contenuto di bile. Quindi è molto più probabile che i torli d'uovo agiscano come stimolo biligenetico, più che colecistocinetico. Ciò ho creduto di poter dimostrare provando ad eseguire la colecistografia sotto stimolo di aminoacidi che sono i prodotti di scissione delle sostanze proteiche che arrivano al fegato nella normale digestione. Ho scelto i prodotti di scissione dei protidi nella considerazione che questi sono, come ho già rilevato, le sostanze alimentari che esercitano il più efficace stimolo bili-

a.

b.

c.

d.

FIG. 1. — Caso Tortora. Metodo di Graham:
a ad un'ora — *b* a due ore — *c* a quattro ore — *d* a sei ore.

a.

b.

c.

d.

Fig. 2. — Stesso caso. Metodo sotto stimolo di sali biliari: *a* ad un'ora — *b* a due ore — *c* a due ore e mezza — *d* a cinque ore.

FIG. 3. — Caso Della Riccia.
Metodo con Didrocol.

FIG. 4. — Caso De Giglio.
Metodo con Didrocol.

FIG. 5. — Caso Cianca. Colecistografia intravenosa sotto stimolo alimentare di albumine: *a* a due ore — *b* a quattro ore — *c* a cinque ore — *d* dopo Bronner.

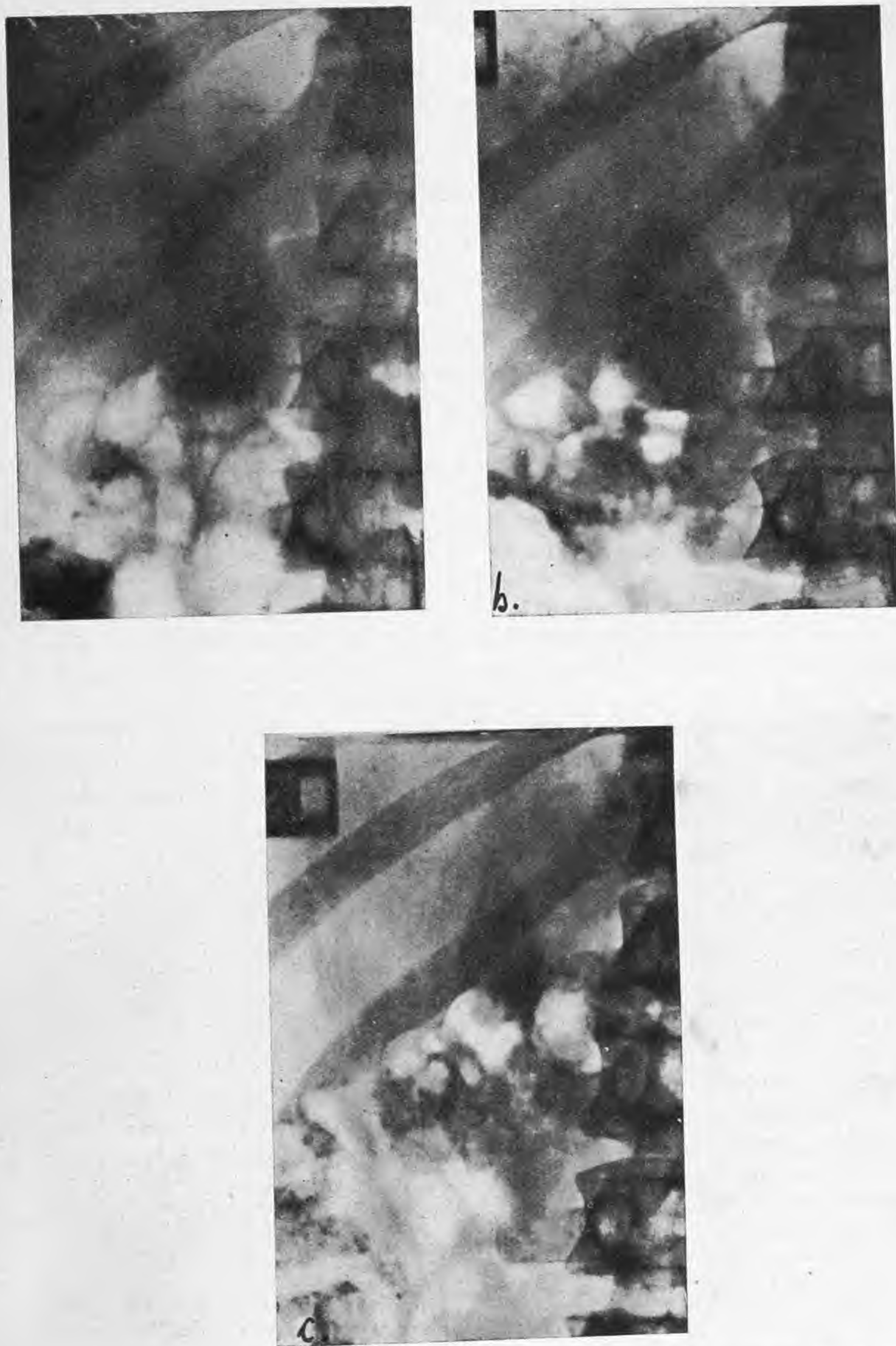



FIG. 6. — Caso Tomei. Colecistografia per via orale sotto stimolo alimentare di albumine: *a* a quattro ore — *b* a sette ore — *c* dopo Bronner.

genetico. Praticamente ho somministrato per via venosa una mescolanza, preparata al momento, di aminoacidi epatici (epatoamine) con la dose abituale di tetraiodo.

Una ulteriore e più chiara dimostrazione mi hanno dato ricerche successive nelle quali ho portato lo stimolo protidico alla secrezione biliare per la normale via alimentare.

Ho fatto ingerire, la mattina a digiuno, tre albumi d'uovo, invece dei torli che si somministra nel metodo del Nuvoli, a soggetti normali, che non avevano subito alcuna preparazione, tranne l'abituale e necessario clisma di nettezza intestinale. Due ore dopo l'ingestione delle tre chiare ho praticato l'iniezione intravenosa di sola tetraiodo (30 cc. di Cistopac Recordati o di Endocolefanina Erba: in media gr. 3 di sostanza).

Ho rilevato la visualizzazione, alla seconda ora dopo l'iniezione intravenoso di tetraiodo, di un'ombra colecistica di opacità non molto intensa, che alla terza ora si presentava ancora più grande e più opaca e raggiungeva alla quarta ora il massimo di ampiezza e di opacità. Alla quinta ora la vescicola biliare si presentava di minore ampiezza, ma sempre intensamente opaca. Praticando alla quarta o quinta ora la prova di Bronner, lo svuotamento della vescicola biliare si svolgeva con le normali caratteristiche (vedi figura 5).

Anche in questo metodo è, dunque, possibile studiare, dal tempo di visualizzazione e dall'evoluzione delle dimensioni e dell'opacità dell'immagine colecistica, la risposta della secrezione biliare allo stimolo secretorio, che più fisiologio non potrebbe darsi, e la capacità della colecisti a concentrare la bile. Bisogna notare, però, che in questo metodo la visualizzazione della vescicola biliare avviene in ritardo di qualche ora rispetto al metodo sotto stimolo di sali biliari e l'evoluzione dell'ombra colecistica ne è più lenta. Ciò si spiega con la nozione fisiologica che i prodotti di assorbimento della bile hanno un più pronto ed efficace potere di stimolo biligenetico. Ma sotto lo stimolo dell'albume d'uovo la visualizzazione della vescicola biliare è più pronta e l'evoluzione dell'ombra colecistica più rapida che nel metodo di Graham, nel quale approssimativamente. e non sempre, si raggiunge il massimo di ampiezza d'ombra vescicolare alla sesta ora, e ancora più tardi, talvolta, il massimo di opacità. Approssimativamente le caratteristiche cronologiche che presenta la colecisti visualizzata sotto lo stimolo delle chiare di uovo per bocca sono quelle della colecistografia sotto stimolo di epatoamine per vena. Però lo stimolo protidico portato per la normale e fisiologica via alimentare produce una più intensa opacizzazione dell'ombra vescicolare.

I risultati di queste ricerche non hanno bisogno di ulteriori commenti. Essi ci danno un'altra possibilità di condurre l'indagine colecistografica sotto stimolo ed in condizioni quasi perfettamente fisiologiche. Essi ci dimostrano in modo indubbio l'importanza e l'utilità dello stimolo biligenetico nella esecuzione di una indagine colecistografica.

***

Ma una prova ancora più chiara ho ottenuto in un'ultima ricerca che ho condotto somministrando per via orale lo stimolo ed il mezzo di contrasto. Ho ottenuto così un metodo semplicissimo di colecistografia fisiologica,

svolto completamente per via orale, fecondo di risultati e che, per la sua semplicità, può trovare facile applicazione nella pratica corrente.

Anche in questo metodo i soggetti non debbono subire alcuna preparazione nei giorni precedenti l'indagine. La prova va compiuta la mattina a digiuno, dopo un semplice clisma di nettezza intestinale. Si fa ingerire al paziente tre chiare d'uovo e subito dopo la soluzione di una intera dose di tetraiodo, per uso orale. Ho adoperato il Cistopac Recordati, che in una dose intiera contiene gr. 4 di tetraiodoftalofenone. A quattro ore dalla somministrazione del mezzo di contrasto si inizia, nel normale, la visualizzazione della vescicola biliare. La quale appare dapprima con una opacità tenue, che diventa gradatamente di ora in ora più intensa, mentre aumenta di dimensioni, raggiungendo il massimo, per ampiezza ed opacità, alla settima ora. Si può allora eseguire la prova dello svuotamento con il pasto ai torli d'uovo, prova che si svolge con le normali modalità (v. fig. 6).

Questo metodo rende la colecistografia sotto stimolo di una semplicità eccezionale ed ottiene il vantaggio non solo di apportare lo stimolo alla biligenesi ed il mezzo di contrasto per la normale via fisiologica intestinale, ma anche di impiegare un tempo inferiore a quello che è necessario per l'espletamento di una colecistografia intravenosa secondo il metodo di Graham.

Pertanto, dall'insieme delle ricerche che ho condotto e dai risultati che ho ottenuto con i metodi di colecistografia sotto stimolo che ho praticato e descritto, si può concludere che:

1) È necessario ricorrere alla stimolazione della biligenesi in colecistografia per risolvere quesiti che allo stato attuale dei metodi colecistografici non possono essere chiaramente risolti.

2) È praticamente e facilmente solubile il problema di eseguire la colecistografia sotto stimolo biligenetico, sia che si somministri la tetraiodo per via venosa, che per via orale.

RIASSUNTO.

L'A. riferisce i risultati ottenuti in 40 casi patologici con un metodo già da lui descritto di colecistografia intravenosa sotto stimolo di sali biliari. Descrive ancora due metodi di colecistografia intravenosa e per via orale sotto stimolo alimentare di albumine, i quali dimostrano i vantaggi e le possibilità di praticare l'indagine colecistografica stimolando direttamente la secrezione biliare, alle cui vicende è legato l'esito di ogni colecistografia.

BIBLIOGRAFIA.

ANTONUCCI. *Colecistografia rapida ed epatografia con tetraiodo.* Il Policlinico, Sez. Pratica, 1931.

ID. *La cholécystographie rapide.* La Presse Médicale, 1932.

ID. *La colecistografia rapida.* Nuntius Radiologicus, 1933.

ID. *Considerazioni e ricerche sul meccanismo della colecistografia rapida.* Rivista Ospedaliera, 1934.

BACIGALUPI. *Prove di controllo su un metodo di colecistografia rapida.* Giorn. di Clinica Medica, 1933.

BARBERA e CAPUA. *Considerazioni cliniche e radiologiche sulla funzionalità dello sfintere dell'Oddi e sui metodi di colecistografia del Graham e dell'Antonucci in un individuo portatore di fistola biliare.* Il Policlinico, Sez. Chirurgica, 1932.

BARBIERI e FACCI-TOSATTI. *Ricerche sulla colecistografia rapida.* Il Policlinico, Sez. Pratica, 1934.
BLASI. *Contributo alla conoscenza della colecistografia rapida.* Arch. di Radiologia, 1933.
BOTTALIGA. *Valore della colecistografia rapida.* Il Policlinico, Sez. Pratica, 1933.
BUSI. *Tecnica e diagnostica radiologica.* Utet., 1933.
CAPUA. *Ricerche sul meccanismo di produzione della colecistografia rapida.* Arch. di Radiologia, 1934.
ID. *Su di un nuovo metodo di colecistografia rapida.* Rassegna Internaz di Clinica e Terapia, 1934).
ID. *Colecistografia rapida.* Annali di radiologia e fisica medica, 1934.
DEMOLE. *De la Cholécystographie rapide tardive.* Archives des Maladies de l'Appareil digestif, 1933.
ID. *Sur la cholécystographie rapide.* La Presse Médicale, 1933.
DONDOLI. *Sulla colecistografia rapida.* Annali di radiologia e fisica medica, 1937.
FOÀ A. *Colecistografia rapida per via orale.* Boll. e Memorie della Soc. Piemontese di Chirurgia, 1931.
FOÀ C. *La fisiologia della vescichetta biliare.* Gazzetta Sanitaria, 1934.
FRATINI. *Funzioni e disfunzioni della vescichetta biliare nella indagine colecistografica.* XI Congr. Ital. di Radiol. Medica, 1934.
ID. *Rilievi critici alla colecistografia rapida nei diabetici.* XI Congr. Ital. di Radiol. Medica, 1934.
GELING. *Zur Verbesserung der roentgenologischen Darstellung der Gallenblase.* Deut. Med. Wochenschrift., 1928.
GIANNOTTI. *Studio critico-sintetico sulla colecistografia con osservazioni personali sul metodo orale.* Giornale di Medicina Militare, 1933.
GILBERT e DEMOLE. *50 Cholécystographies rapides.* Rev. Méd. de la Suisse, 1932.
IMPALLOMENI. *Osservazioni e ricerche per un perfezionamento dell'indagine colecistografica.* Boll. ed Atti della R. Accademia Medica di Roma, 1938.
ID. *Per una più fisiologica indagine colecistografica.* La Radiologia Medica, 1938.
IMPIOMBATO. *Ricerche sulla colecistografia.* Annali di radiologia e fisica medica, 1934.
JANKELSON and ALTMANN. *Decholin-sodium in cholecystography.* The New England Journal of Medicine, 1932.
LIVERANI. *Ricerche biochimiche e sperimentali sulla colecistografia rapida dell'Antonucci e proposta di modificazione al metodo.* Il Policlinico, Sez. Medica, 1933.
LOVISATTI. *Sopra una nuova tecnica per la colecistografia rapida.* Riv. di radiologia e fisica medica, 1932.
LUSENA. *Tentativi di colecistografia rapida. Studi sull'essenza e sulla interpretazione di tale procedimento.* XI Congr. Ital. di Radiol. Medica, 1934.
ID. *Colecistografia rapida con Atophanyl.* Il Policlinico, Sez. Pratica, 1934.
MILANI. *I dati colecistografici della vescicola a fragola nel vaglio del controllo operatorio.* La Radiologia Medica, 1933.
ROGER et BINET. *Traité de Physiologie normale et patologique.* Masson, 1927.
ROSSI. *Colecistografia rapida e prova del Graham.* Nuntius Radiologicus, 1934.
SCIACCA. *Sul meccanismo della colecistografia rapida studiato a mezzo delle soluzioni clorurate ipertoniche.* Il Policlinico, Sez. Chirurgica, 1935.
STEFANINI. *Un nuovo metodo di colicistografia rapida.* Atti del XXXVIII Congresso della Soc. Ital. di Chirurgia, 1931.
TONIOLO. *Ancora sulla colecistografia rapida secondo Antonucci.* Rassegna Internazionale di Clinica e Terapia, 1935.
VANNUCCI. *Ricerche sulla colecistografia rapida.* Radiologia e Fisica Medica, 1935.
ZANETTI. *La cholécystographie rapide à l'adrenaline.* La Presse Médicale, 1934.
ID. *Colecistografia rapida.* Radiologia e Fisica Medica, 1935.
ZANETTI e BORIANI. *I varii metodi di opacizzazione della cistifellea.* Radiologia e Fisica Medica, 1934.
ZAPPALÀ. *Modificazioni del tasso glicemico dopo iniezione endovenosa di tetraiodo e loro significato.* Il Policlinico, Sez. Chirurgica, 1932.
ID. *La colecistografia secondo il metodo Antonucci.* Il Policlinico, Sez. Chirurgica, 1933.
ID. *La colecistografia nei diabetici.* Il Policlinico, Sez. Pratica, 1934.

II.

Istituto di Clinica Medica Generale e Terapia Clinica
della R. Università di Catania.
Direttore: Prof. G. Di Guglielmo.

Studi sulle coliti e sulle enteropatie infettive
diretti dal Prof. L. Pontoni.

Secrezione cloridropeptica e quadro proteico del succo gastrico nella colite amebica.

Dott. Francesco Forza.

Un fatto che colpisce chiunque abbia una certa conoscenza della sintomatologia propria dei colitici amebiasici è la frequenza con la quale alle abituali sindromi a carico del colon si associano sintomi riguardanti altri organi addominali e, fra questi, particolarmente lo stomaco.

Questo comportamento dello stomaco nelle coliti amebiasiche sembra costituire, per la sua frequenza ed imponenza un carattere differenziale dalle coliti croniche da causa microbica, le quali lasciano per lo più relativamente indenne lo stomaco.

Vari clinici hanno richiamato l'attenzione su detta compromissione gastrica nell'amebiasi intestinale, e così Izar costruisce un quadro delle sindromi gastro-dispeptiche da amebiasi, Pontano rileva come la sintomatologia gastrica possa deviare l'attenzione dalla coesistente colite, Finocchiaro-Amantia sottolinea la possibilità di diagnosticare erroneamente un'ulcera gastrica e Greppi fa notare come la componente dispeptica a tipo gastrico abbia larga parte nel quadro dell'amebiasi.

Alcuni di detti Autori (Izar, Greppi) segnalano di aver avuto dei reperti di ipocloridria e anacloridria, e questa tendenza iposecretiva sembra emergere pure dallo studio più sistematico che del chimismo gastrico nell'amebiasi intestinale cronica fu fatto da Miano.

Lo spoglio delle cartelle cliniche degli amebiasici cronici ricoverati nel nostro Istituto negli ultimi quattro anni è ricco di emergenze, sia per quanto riguarda la sintomatologia clinica di queste particolari gastro-dispepsie, sia anche per lo studio che in parte di questi casi fu fatto sul chimismo gastrico.

Questo materiale clinico sarà utilizzato in altro lavoro per quanto riguarda le particolarità delle singole forme cliniche gastro-dispeptiche nell'amebiasi intestinale cronica. Qui, invece, allo scopo di segnalare la frequenza e la qualità di sintomi gastrici, se ne stabilisce in ordine tutto generale la proporzione numerica nella quale entro la totalità dei casi presi in istudio vari sintomi furono registrati nelle cartelle cliniche.

Beninteso, vari essendo stati gli anamnesti e gli oggettivatori che contribuirono ad estendere le cartelle cliniche, le percentuali che noi daremo hanno un significato di frequenza minima. Inoltre ci limiteremo a riferire soltanto la frequenza con la quale si ebbero risultanze generalmente da catalogare quali: risultanze anamnestiche; risultanze oggettive cliniche; risultanze secretivo-funzionali.

Diremo allora che, su 356 casi di amebiasi intestinale cronica, in 263 non è stato registrato alcun dato anamnestico o clinico o secretorio che potesse indicare una eventuale partecipazione gastrica al processo morboso.

Nelle rimanenti 93 cartelle cliniche, e cioè nel 26 % di tutta la casistica, sono stati registrati dati che indicano sofferenze gastriche.

In 78 storie, e cioè nel 21 % della casistica totale o nell'83 % della casistica dei gastrodispeptici, abbiamo dei dati anamnestici. In 22 storie troviamo elencati segni oggettivi clinici, quindi nel 6 % della casistica totale e nel 23 % del gruppo dei gastro-dispeptici.

In 25 storie sono riportati anche i dati delle prove della funzionalità e del chimismo gastrico e cioè nel 7 % nella casistica totale e nel 26 % della casistica dei gastro-dispeptici.

Naturalmente, i valori sulla frequenza minima dei dati anamnestici e clinici hanno un valore solamente indiziario della frequenza reale dei segni delle due categorie cui si riferiscono, e questo vale in particolare modo per i sintomi clinici oggettivi, dato che molto spesso l'osservatore, una volta assicuratosi della esistenza dell'amebiasi, è portato a dare maggiore rilievo a quelli a carico del colon e a trascurare relativamente quelli a carico dello stomaco. Comunque, anche malgrado questa limitazione le percentuali sono degne di attenzione e sicuramente non raggiunte in coliti croniche di altra natura.

In quanto alla frequenza dei dati della prova secretiva gastrica, essi hanno un valore anche meno direttamente impegnativo per la reale frequenza di turbe gastriche, essendo l'esecuzione di tali prove in dipendenza sia, è vero, della esistenza di disturbi gastrici, che, però anche dalla trattabilità dei pazienti e dalla diligenza dell'osservatore. Essi riguardano inoltre, la loro percentuale, appunto l'esecuzione della prova e non già dati patologici comunque orientati.

Ciò premesso, passiamo a menzionare in breve sintesi quali sono state le emergenze qualitative generali da elencare nelle tre sudette categorie di fatti.

1) I dati anamnestici gastrici a significato patologico che si riscontrano segnalati più frequentemente nelle nostre cartelle comprendono disturbi che rientrano nei seguenti tre gruppi.

a) Disturbi della sensibilità.

Fra essi abbiamo riscontrato: Anoressia, dai gradi più lievi a quelli più alti. Senso di gonfiore, di pienezza, di tensione e di peso dell'epigastrio

in rapporto o no coi pasti. Dolori trafittivi o gravativi, continui o a tipo critico, localizzati alla regione epigastrica su singoli punti alti della linea xifo-ombelicale o più o meno diffusi e con irradiazion agli ipocondri destro e sinistro o al dorso o alle spalle (più spesso sinistra) o al petto; accompagnati o no da acidismo, remittenti o no dopo il vomito o dopo l'ingestione di sostanze alcaline o con l'evacuazione o con l'emissione di gas; che si acuiscono o no con l'introduzione di cibi.

Senso di cociore all'angolo epigastrico.

b) Disturbi della secrezione (subiettivi-obbiettivi).

Fra i disturbi secretivo-funzionali, quelli che hanno maggior riscontro nei nostri gastro-dispeptici sono: La scialorrea; la pirosi esofagea e i disturbi a tipo di iperacidità, a digiuno o dopo i pasti, che si accompagnano o no a dolori epigastralgici, che si acuiscono con particolari cibi (carni, fritti) e che si dimostrano in rapporto evidente con ipersecrezione dello stomaco sia per il sapore acido del succo rigurgitato, che perchè cedono con l'introduzione di alcalini. È dato frequente, però, osservare che esistono disturbi a tipo di iperacidità che non hanno le ora menzionate controprove di essere causati da iperacidità.

c) Disturbi della motilità (subiettivi-obbiettivi).

Fra i disturbi della motilità abbiamo: Eruttazioni di aria o di liquido gastrico. Stimolo continuo al vomito senza arrivare al vomito. Vomito con caratteri diversi e che può essere unico, come ripetuto continuamente o ad intervalli, alimentare o semplicemente mucoso, filante e schiumoso; oppure acido o biliare o color posa di caffè; di sapore amaro o acido; di odore talora penetrante. Il vomito si accentua talvolta con particolari cibi e specialmente con le verdure; fa rimettere o no la dolenzia gastrica; presenta o no traccie di sangue non ancora modificato, o addirittura presenta i caratteri di una ematemesi.

2) I dati oggettivi clinici di valore patologico rilevati all'esame degli ammalati ed a carico presumibile dello stomaco e trovati trascritti nelle nostre cartelle sono questi che seguono:

a) All'ispezione: Addome leggermente ingrandito e prominente con particolare emergenza sulla regione epigastrica e che può talvolta superare il livello toracico, o, viceversa, depressione dell'epigastrio e della regione ombelicale.

b) Alla palpazione: Lieve resistenza della parete dell'epigastrio; produzione di dolorabilità alla palpazione superficiale e profonda dell'epigastrio e talvolta pure dell'ipocondrio, sia destro che sinistro.

Presenza di singoli punti dolorosi, particolarmente sulla linea xifo-ombelicale e subito al di sotto dell'appendice ensiforme oppure 3, 4, 5 centimetri da questa.

Egualmente si trovano singoli punti dolenti situati in una zona mediana che arriva fino a tre-quattro centimetri bilateralmente dalla linea xifo-ombelicale. Talvolta sono dolenti i punti di Boas anteriori e posteriori.

Lo stomaco si presenta talvolta meglio palpabile che di norma e consente il giudizio di ispessimento delle pareti gastriche in atto.

I riflessi addominali sono, in singoli casi, accentuati.

3) Risultati delle prove secretivo-funzionali. Questi risultati si riferiscono al pasto di prova alla caffeina, eseguito somministrando 0,20 di tale

sostanza in 20 cc. di acqua tiepida introdotta mediante sondina di Einhorn nello stomaco precedentemente svuotato. La secrezione è stata seguita di 20 in 20 minuti o di mezz'ora in mezz'ora per una durata di due ore

I casi studiati con questo metodo facenti parte della nostra casistica sono 25.

Non costituendo l'esposizione di questi dati il compito del nostro presente lavoro ma soltanto giustificandolo essi, ci si consenta di riferire brevemente soltanto la percentuale con la quale sono presenti, fra questi 25 casi, gli iperacidi, i normoacidi, gli ipoacidi ed anacidi.

Come termini della normalità abbiamo ritenuto quelli dell'1,42 e del 2,13 ‰ per una concentrazione idroclorica massima raggiunta in un qualsiasi momento della curva di secrezione.

Nella nostra casistica gli iperacidi, cioè quelli che hanno superato una concentrazione del 2,13 ‰ figurano con una cifra del 28 %.

I normoacidi sono presenti con una percentuale del 16 %. Gli ipoacidi e gli anacidi, cioè quelli che non raggiunsero la concentrazione idro-clorica di 1,42 ‰ sono rappresentati con una percentuale del 56 %.

Nel raffrontare i nostri dati con quelli ottenuti da Miano in soltanto 12 suoi casi, nei quali ha adottato una tecnica di esperienza e dei criteri di giudizio sulla efficienza secretivo-funzionale identici ai nostri, troviamo che v'è ampia corrispondenza.

Miano, infatti ha avuto per gli iperacidi una percentuale dell'8,3 % (1 :12 casi), normocloridria nel 25 % (3 :12 casi) ed ipo- ed anacloridria nel 66 % dei casi (8 :12 casi).

Vi sarebbe soltanto nella nostra più ampia casistica uno spostamento discreto a favore netto degli iperacidi.

Sommando i nostri 25 casi ai 12 di Miano, abbiamo un complesso di 37 casi in cui i normocloridrici rappresentano il 18,9 %, gli ipercloridrici il 21,6 % e gli ipo- e anacloridrici il 59,4 %.

Risulta quindi evidente che di fronte allo stimolo costituito da somministrazione di 0,20 di caffeina, una piccola parte soltanto di amebiasici risponde con una secrezione cloridrica normale, mentre un discreto numero di casi presenta una ipercloridria, ed una netta maggioranza invece una ipo- ed anacloridria.

Esperienze cliniche personali.

La presenza, nella nostra casistica di amebiasici, di dati anamnestici, clinici oggettivi diretti e secretivo-funzionali di valore indiziario di un perturbamento nelle condizioni dello stomaco, ci ha portati a desiderare di conoscere con esattezza possibilmente maggiore lo stato di detto viscere.

Alla pari di Miano abbiamo di conseguenza sottoposto un certo numero di altri casi ad uno stimolo del quale si pensa a ragione che renda evidente la capacità totale secretiva dello stomaco, siamo cioè ricorsi alla somministrazione parenterale di un milligrammo di istamina (Merck) sciolto in un centimetro cubico di acqua distillata.

Per uno studio più completo della secrezione abbiamo premesso all'iniezione di istamina e dopo un accurato lavaggio gastrico un periodo di secrezione da puro stimolo meccanico dato dalla permanenza dell'oliva e della sonda nello stomaco. Così ci mettevamo nelle condizioni di poter giudicare

la risposta secretiva dello stomaco di fronte a due stimoli di intensità e di qualità differenti. Di più, allo scopo di contribuire a riconoscere, oltre ad alterazioni della pura funzionalità cloridro-secretiva, le quali di per sè non giustificano nè si oppongono alla ammissione di lesioni organiche di maggiore o minore entità, abbiamo cercato di stabilire il rapporto percentuale, nel succo estratto a digiuno, fra muco galleggiante, parte liquida e muco (eventualmente muco pus) sedimentante; e in tutti i campioni di succo estratti abbiamo dosato i prodotti biuretici, e ricercato sia quantitativamente che qualitativamente, con varie metodiche, la presenza di albumine. In base ai dati che sono noti per i valori biuretici dei succhi gastrici normali ed approssimativamente per la quantità di muco e per le varie qualità di albumine evidenziate con le nostre tecniche potevamo riprometterci di arrivare a qualche apprezzamento per lo meno sull'esistenza di condizioni da ritenersi generalmente flogistiche, gastriche, negli amebiasici.

Riproduciamo qui dettagliatamente le condizioni di esperienza clinica e le metodiche da noi adottate.

Condizioni cliniche di esperienza. — Abbiamo eseguito il sondaggio gastrico in malati a digiuno per lo meno da 10 ore. La sondina da noi usata è stata quella animata di Künsztler, che presenta il notevolissimo vantaggio di poter essere introdotta con estrema rapidità e facilità ed elimina quasi del tutto la eventualità di conati di vomito, di reflussi biliari e la deglutzione di muco salivare.

Dopo introdotta la sonda, il malato è stato posto a giacere sul fianco sinistro e si è invitato a non deglutire la saliva, ma a lasciarla scorrere in una vaschetta per non turbare il chimismo e la secrezione gastrica. Si è estratto così tutto il succo gastrico presente, e per esser sicuri di averlo estratto tutto si faceva decombere più completamente il paziente sul fianco sinistro, dopo avergli fatto eseguire qualche movimento.

Dopo questo primo prelievo si praticava un lavaggio gastrico con circa 250-350 cc. di acqua tiepida e si continuava ad immettere e a lasciare refluire l'acqua finchè restava del tutto limpida e priva di fiocchi di muco.

Si lasciava la sonda a permanenza nello stomaco per circa 30 minuti, e alla fine di questo periodo si eseguiva un secondo prelievo.

Fatto ciò si iniettava per via paraenterale un milligrammo di Istamina (Merck) in un cc. di acqua distillata.

Si eseguiva ogni 15 minuti lo svuotamento di tutta la quantità di succo raccoltasi in quel determinato periodo.

Di ogni prelievo veniva determinata la quantità totale.

Tecniche. — Le varie titolazioni sono state eseguite su succo gastrico filtrato.

Per la determinazione dell'acido cloridrico libero e dell'acidità totale ci siamo serviti del comune metodo di titolazione con l'idrato sodico N/10.

La *quantità di muco* fu valutata semplicemente in base allo spessore degli strati del muco sedimentante, dello strato intermedio e del muco galleggiante in un cilindro graduato.

In particolare fu stabilito il rapporto percentuale del muco sedimentante rispetto alla massa totale del succo estratto. La valutazione quantitativa con siffatto metodo non può essere che molto incerta, mancando nella bibliografia ogni esatta indicazione in proposito.

Per tutte le prove che qui seguono furono utilizzati soltanto campioni di succo gastrico che apparivano macroscopicamente privi di reflusso biliare e di sangue.

Ricerca e dosaggio dei prodotti biuretici. — Per dosare i prodotti biuretici del succo gastrico siamo ricorsi al metodo di Badylkes, Kudaschewitsch e Einhorn, ma non ci siamo limitati a dosare i prodotti biuretici del solo succo estratto durante un'ora dopo istamina, come tali autori hanno fatto, ma abbiamo dosato pure quelli del succo a digiuno e del succo estratto 30 minuti dopo stimolo meccanico.

Dopo aver determinato l'acido cloridrico libero e l'acidità totale di ogni campione, poichè la determinazione dei prodotti biuretici, deve essere sempre eseguita in ambiente

di una ben determinata acidità e poichè l'aggiunta di alcali abbassa la produzione dei prodotti biuretici, noi abbiamo lavorato in ambiente acido (PH = 1), cioè abbiamo portato mediante titolazione l'acidità fino a 100.

La correttura del grado di acidità viene fatta, secondo gli AA. su citati, come segue: se l'acidità del succo filtrato comporta per esempio 60 unità (6 cc. di idrato sodico N/10 per neutralizzare 10 cc. di succo gastrico) si aggiungono al succo ancora tanti centimetri cubici di acido cloridrico N/10 quanti bastano per portare a 100 l'acidità del miscuglio e cioè nel caso supposto 4 cc. su 10.

Disponendo di quantità inferiori a 10 cc. di succo e dovendo quindi lavorare su quantità minori, sia per il calcolo delle unità acide del succo che per conseguenza quello dei centimetri cubici di acido cloridrico N/10 da aggiungere per arrivare all'acidità di 100 unità, vanno fatti in base alle relative nuove proporzioni.

Ogni qualvolta invece l'acidità del succo superi le 100 unità si corregge il grado di acidità aggiungendo tanti centimetri cubici di idrato sodico N/10 quanti corrispondono alle unità di acido cloridrico da neutralizzare.

Il succo gastrico così corretto viene messo per 24 ore in termostato e alla fine di questo periodo, il decimo della quantità totale di partenza, l'equivalente cioè ad 1 cc. di succo gastrico non corretto, viene portato all'esame quantitativo. Per la determinazione quantitativa dei prodotti biuretici ci siamo serviti della comparazione colorimetricamente di un campione standard di peptone o di biureto con il succo gastrico.

Come campione abbiamo adoperato il peptone Witte solubile in una diluizione del 2 ‰; 0.2 di peptone si sciolgono in 100 cc. di acqua distillata e si tiene la soluzione a bagnomaria per 15 minuti a 50°; si filtra, si aggiunge qualche goccia di cloroformio a scopo antibatterico e si ripone in luogo fresco. Il campione così preparato e conservato può servire fino a che non si formi un intorbidamento (circa da 3 a 6 settimane). La soluzione campione si prepara aggiungendo ad 1 cc. di soluzione peptone Witte 2 ‰ a 1 cc. di idrato sodico 10 % più 0.25 cc. di solfato di rame chimicamente puro 1 %; dopo 10 minuti, il miscuglio viene portato a 10 cc. con acqua distillata. Si forma una evidente colorazione lilla, che rimane abbastanza stabile per 5-7 giorni, e poi il campione diventa torbido per formazioni di cristalli aghiformi oscuri. Noi, per eliminare quanto più possibile una causa di errore, abbiamo preparato il campione volta per volta.

Si può anche usare al posto del peptone il biureto, tenendo presente che l'equivalenza colorimetrica si ha fra una soluzione di biureto al 2,1 ‰ e una soluzione di peptone al 2 ‰.

La soluzione di succo gastrico da comparare con questo campione standard per la determinazione quantitativa dei prodotti biuretici si prepara nel seguente modo:

alla quantità di succo, già corretto, e stato 24 ore in termostato, equivalente ad un centimetro cubico di succo gastrico non corretto, si aggiungono 1 cc. di NaOH 10 % e tante gocce di solfato di rame 1 % quante ne occorrono per raggiungere un colore lilla, qualitativamente quale quello della soluzione campione, pur differendo da questa per l'intensità.

Si porta con acqua distillata il miscuglio al volume di 10 cc. senza però attendere quei 10 minuti che si rendono necessari nella preparazione del campione, ma che qui sono superflui in quanto la colorazione del succo gastrico si manifesta rapidamente.

Prima di passare alla titolazione colorimetrica noi crediamo opportuno consigliare di centrifugare per 10-15 minuti i vari miscugli, onde eliminare eventuali finissime sospensioni a tipo di lievissima flocculazione che si osservano talvolta formarsi dopo l'aggiunta dell'idrato sodico 10 % e che possono intorbidare il miscuglio e disturbarne notevolmente la titolazione.

La titolazione viene eseguita col colorimetro di Duboscq.

Come sorgente di luce è da usare quella solare.

Si fanno due letture per ogni dosaggio, tenendo fisso una volta il campione standard e una volta il campione di succo.

Per il calcolo si procede in base alla conoscenza che la soluzione standard equivale colorimetricamente ad un contenuto di biureto di 200 mgr. per cento centimetri cubici di solvente. Questa concentrazione è quella riscontrata media normale in centinaia di casi di individui esenti da qualsiasi disturbo irritativo e dispeptico.

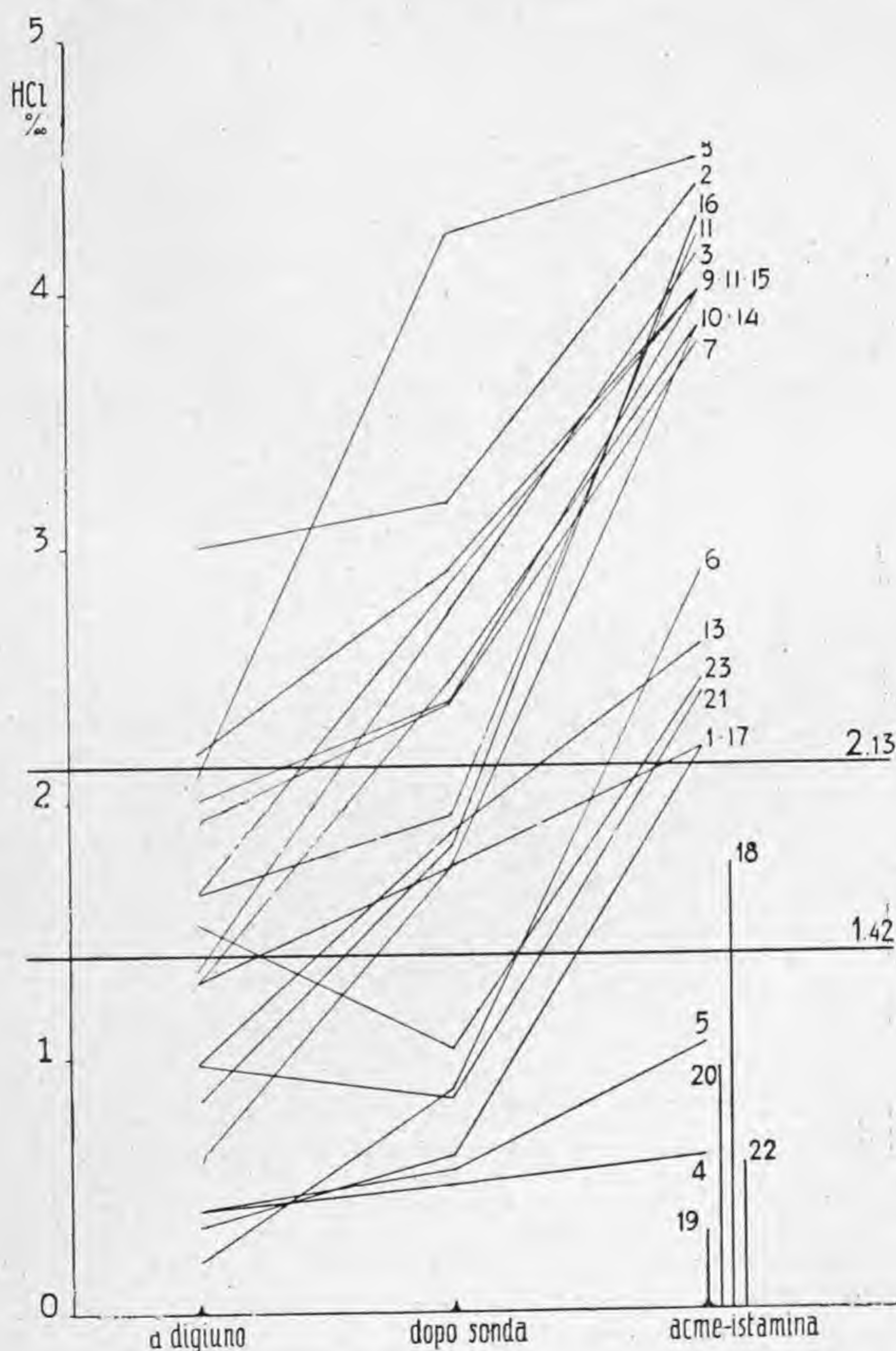
Come in ogni colorimetria, il calcolo si esegue nella maniera seguente: siano, per esempio, 50 i gradi della scala del succo gastrico in prova corrispondenti a 100 gradi della

scala della soluzione campione; allora le concentrazione in mgr. dei prodotti biuretici in 100 cc. del succo gastrico in prova, si ottiene in base alla seguente formula:

$$x = \frac{200 \times 100}{50}$$

da cui, indicando con c il valore dei gradi della soluzione standard e con p quelli della soluzione in prova, si ricava la formula generale:

$$x = \frac{200\ c}{p}$$

L'eccedenza oltre la norma, che è di 200 mgr. di biureto %, sta ad indicare che il succo gastrico conteneva un'eccedente quantità di albumine in genere idrolizzabili per opera dei fermenti gastrici nell'ambiente acido corretto.

Ricerca delle albumine mucinica-cellulare ed essudatizia. — Nella ricerca e nel dosaggio delle albumine presenti nel succo gastrico, poichè è noto che esse sono di origine gastrogena e che corrispondono parte alla mucina e muco albumina presente nel succo gastrico (albumina mucinica), parte alla albumina degli elementi formati (albumina cel-

lulare), e parte all'albumina dei prodotti infiammatori della mucosa (albumina essudatizia), abbiamo anzitutto cercato se e con che frequenza oltre alle albumine mucinica e cellulare, sempre presenti, vi si trovasse anche l'albumina essudatizia.

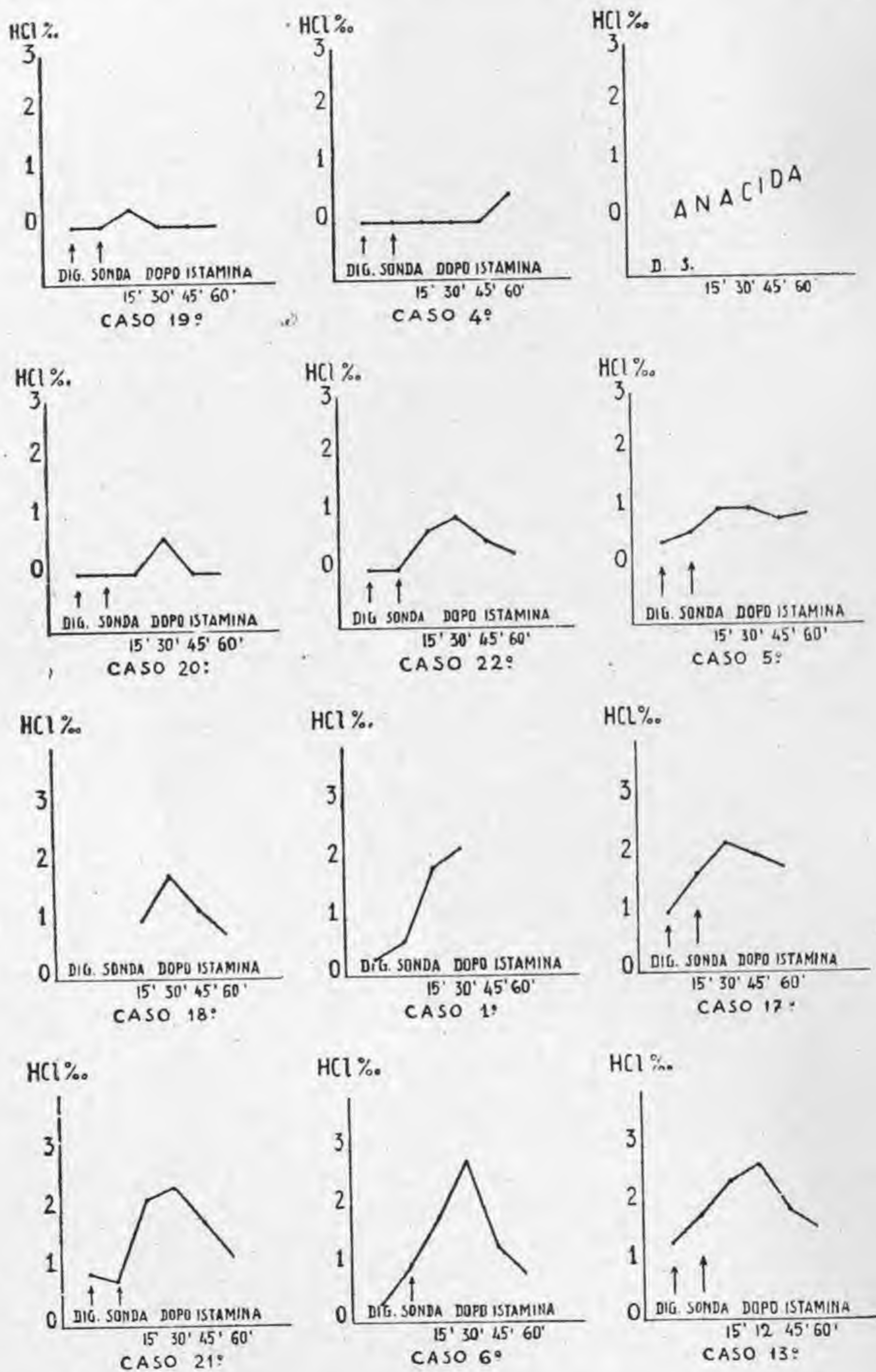
Il procedimento si basa sull'eliminazione previa dell'albumina mucinica e cellulare e poi sulla ricerca di quella essudatizia.

Il metodo consiste nell'aggiungere, ad una parte di succo gastrico non filtrato due parti di acido acetico al 3 %; si scuote energicamente; si centrifuga per 10 minuti.

CASO 19° — CASO 4° — ANACIDA

CASO 20: — CASO 22° — CASO 5°

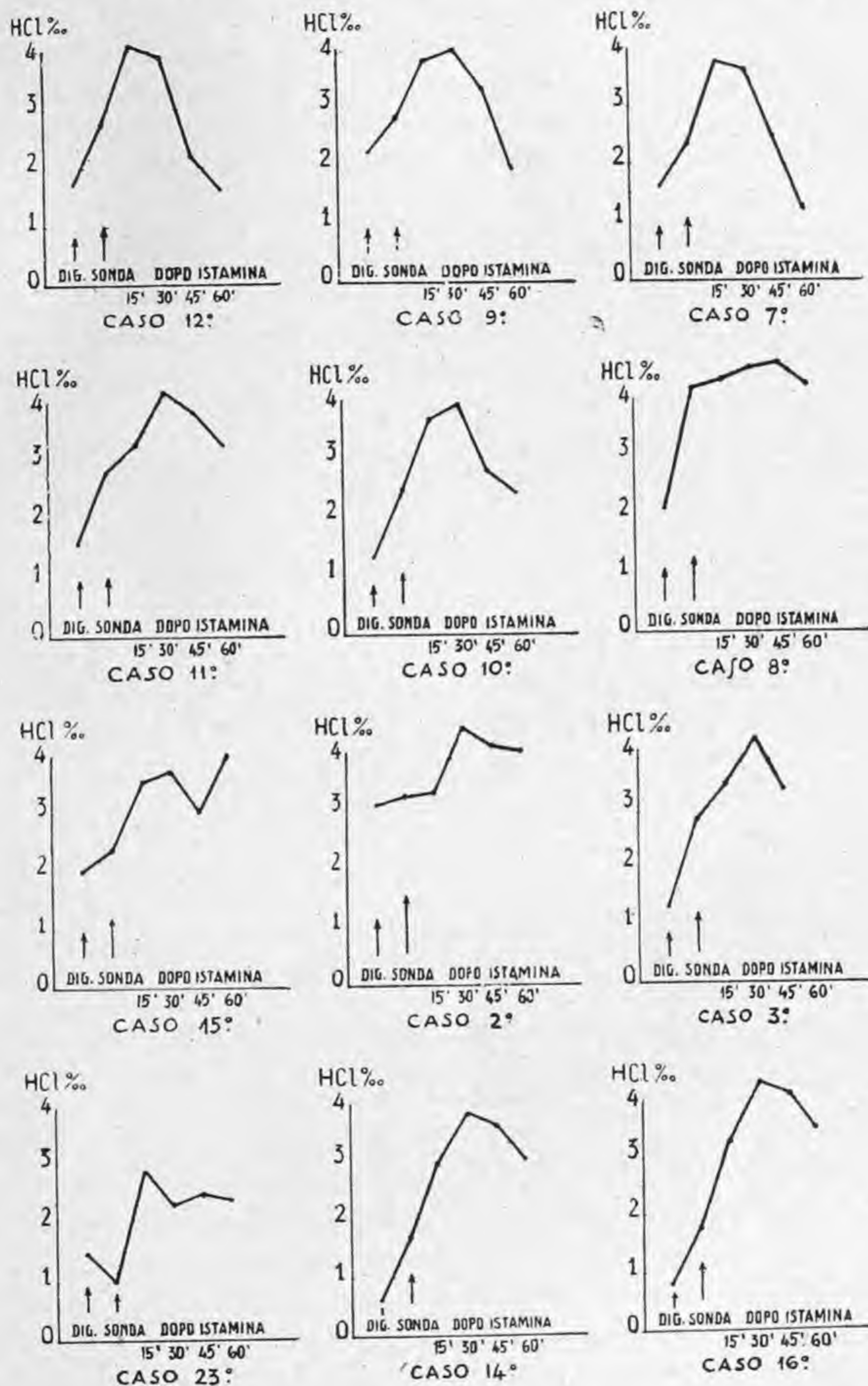
CASO 18° — CASO 1° — CASO 17°

CASO 21° — CASO 6° — CASO 13°

Il liquido centrifugato rimane ben opalescente già per piccole quantità di mucina e di elementi cellulari; si aggiunge una certa discreta quantità di silice finemente polverizzata, si scuote e si filtra di nuovo.

Se il filtrato è ancora opalescente, ciò sta ad indicare la presenza di albumina essudatizia.

Con questa prova riusciamo a distinguere, secondo il carattere dei prodotti albuminosi contenuti nel succo, un tipo di lesione gastrica con la presenza di albumina mucinica cellulare ed essudatizia, da altri tipi di lesioni gastriche senza albumina infiamma-

toria nel succo gastrico. Nel primo tipo, con albumina essudatizia, è da supporre che la componente flogistica in atto sia più cospicua che negli ultimi tipi.

Il metodo non permette però una differenziazione quantitativa, perchè nè la precipitazione con acido acetico elimina tutta l'albumina cellulare e mucinica, nè d'altra parte la silice assorbe tutti gli elementi cellulari; tale metodo ha quindi valore di potere confermare la presenza di una essudazione, ma non quello di consentire una differenziazione quantitativamente esatta delle frazioni delle varie albumine predette.

Dosaggio approssimativo delle albumine (secondo Kalsch e Baltzer). — Per dosare approssimativamente l'albumina totale presente nel succo gastrico siamo ricorsi al seguente metodo:

Si adoperano campioni di succo privi di sangue o di reflusso biliare e, comunque, non intorbidati. Ad una quantità di 3-4 cc. di succo non filtrato si aggiungono scuotendo ad ogni nuova goccia tante gocce di una soluzione di NaOH 10 %, finchè il contenuto della provetta diventa chiaro ed omogeneo.

L'eventuale muco presente si scioglie totalmente. A 2 cc. di questo succo così trattato si aggiungono 2 cc. di acqua distillata e dopo avere scosso bene si aggiunge, con pipetta tarata, 1 cc. di soluzione di acido solfo-salicilico al 20 %.

Si scuote ancora bene e si porta il contenuto in una provetta da 15 mm. di diametro. Questa provetta si tiene, a luce incidente, contro una prova scritta stampata; l'intensità dell'intorbidamento si lascia così abbastanza facilmente valutare.

Se le lettere rimangono abbastanza visibili, allora il contenuto di albumina si trova al di sotto della media normale. Per lo più questo significa super-secrezione.

Se le lettere sono poco chiare, ma ben leggibili, allora il contenuto di albumina è circa normale. Se la scritta è difficilmente leggibile allora si qualifica l'intorbidamento di albumina come aumentato.

L'intorbidamento albuminico si qualifica come forte, se la scrittura non è più leggibile; e come molto forte, se l'intorbidamento porta alla formazione di flocculazioni.

Ricerca dell'albumina solubile. — Per evidenziare l'albumina solubile siamo ricorsi ad una metodica che consiste nel filtrare diverse volte (3-4) una data quantità di succo e aggiungere qualche goccia (2-3) di acido acetico puro e filtrare ancora una volta.

Se per queste ripetute filtrazioni la quantità del filtrato si è ridotta di molto, conviene raccoglierlo infine in provette di calibro un poco più stretto.

Aggiungere ancora qualche goccia di acido acetico puro e se non si forma più un lieve intorbidamento a modo di fumo di sigaretta, portare, con l'aggiunta di idrato sodico in soluzione satura, il succo a reazione neutra.

Si porta alla fiamma e si riscalda fino a bollitura le parti più alte; in loro corrispondenza si formerà una zona di colore bianco latte; se con l'aggiunta di alcune gocce (3-4) di acido acetico puro questo anello scompare, ciò significa che l'albumina solubile è assente, se invece l'anello biancastro permane o si intensifica, ciò ci indica la presenza di albumina solubile.

La presenza di albumina solubile è sempre un fatto patologico.

Dalla disamina dei vari dati raccolti con le predette tecniche si può distinguere:

a) un ordine di fatti che riguardano la funzionalità secretiva dello stomaco; e

b) un ordine di fatti che stabiliscono la presenza di sostanze di per sè o per la quantità anormali componenti del succo gastrico.

A) *Esposizione e valutazione della funzionalità secretiva gastrica.*

Le nostre ricerche ci forniscono i rilievi: 1) sulla quantità del succo totale secreto; 2) sulla quantità del muco commisto; 3) sulla concentrazione dell'acido cloridrico e sull'indice gastritico.

Nelle nostre condizioni di esperienza, i dati si riferiscono: alla secrezione spontanea a digiuno, intesa quale un'attività periodica dell'organo; allo stimolo funzionale puramente meccanico della sonda; allo stimolo da istamina somministrata paraenteralmente.

Riguardo la quantità del succo secreto, abbiamo creduto opportuno, per ognuna delle tre condizioni funzionali predette, stabilire quattro gradi, e cioè quantità in centimetri cubici fino a 30, rispettivamente fino a 60, 90 e oltre i 90 cc.

Osservando i dati che riguardano i campioni estratti a *digiuno*, vediamo

che esiste una netta prevalenza di casi con quantità che non superano i 60 cc., avendo avuto 10 casi con quantità che non superano i 30 cc. e altri 10 fino ai 60 cc. in tutto quindi l'84 % dei casi.

Il restante 16 % è egualmente distribuito nel grado con quantità fino ai 90 cc. e rispettivamente oltre i 90 cc., con 2 casi per ognuno di questi gradi.

Lo *stimolo meccanico* porta ad una condizione differente soltanto di poco da quella a digiuno, e cioè il grado fino a 30 cc. arriva al 70 % circa dei casi (17:24), quello fino a 60 a 21 % (5:25), e quello fino a 90 al restante 8 % circa dei casi (2:24).

Lo *stimolo istaminico* porta, invece, a quantità totali di secreto che per l'8 % circa stanno nel grado fino a 30 cc., per il 29 % circa nel grado fino a 60 cc., per il 21 % circa nel grado fino a 90 cc., e per il 41 % circa in quello oltre i 90 cc. di secreto totale, di tutta l'ora, dopo l'iniezione di istamina.

Nel valutare i dati precitati, si può dare sicuro valore patologico nel senso di una ipersecrezione a digiuno a quei casi, nei quali la quantità del secreto superava i 60 cc., e cioè nel 16 % della casistica totale. I valori che si riferiscono allo stimolo meccanico sono di più delicata valutazione, in quanto si potrebbe sospettare che lo stimolo abbia durato relativamente poco; ma il fatto che le condizioni secretive non siano mutate molto nei confronti con la secrezione a digiuno e che, viceversa, mutino totalmente dopo lo stimolo istaminico, che pur non è durato se non un'ora, conferisce un certo valore di verosimiglianza alla supposizione che, realmente, lo stimolo meccanico non sia riuscito sufficientemente efficace a risvegliare la funzione secretoria in quanto alla quantità totale del succo secreto.

Lo stimolo istaminico, invece ha dimostrato, da questo lato, una piena efficienza, e ciò malgrado che la preesistente stimolazione meccanica avesse già, in una certa qual misura, attaccata in parte la capacità funzionale dell'organo.

Considerando comparativamente i vari dati sulla quantità di succo secreta durante il tempo delle nostre osservazioni, e con particolare attenzione quelli che riguardano le quantità di succo secrete a digiuno e le quantità secrete dopo stimolo istaminico, come due condizioni estreme, notiamo che fra esse esiste in genere concordanza, nel senso cioè che nel 62,5 % dei casi (15:24) si ha una corrispondenza quantitativa delle frazioni di succo secrete, nel senso che in entrambe le prove si rilevano quantità inferiori e superiori al limite, assunto quale limite normale superiore medio discriminativo, di 60 cc. Cinque concordano nel senso di un superamento di tale limite, concordano cioè nel senso di una ipersecrezione.

Fra questi 15 casi, in 10 troviamo corrispondenza totale, oltre, cioè che per le quantità di succo secreto a digiuno e da istamina, anche per quella quantità secreta da stimolo puramente meccanico.

Nel 37,5 % dei casi (9:24) abbiamo discordanza dei dati quantitativi fra le due condizioni estreme, e questa discordanza, consiste sempre in una secrezione a digiuno inferiore ai 60 cc., mentre quella dovuta allo stimolo

istaminico supera di non poco questo limite. Se oltre a considerare i dati delle due condizioni estreme, vogliamo considerare pure quelli dipendenti dallo stimolo meccanico vediamo che questi concordano sempre con i dati quantitativi del succo estratto a digiuno, e quindi non modificano quanto detto nel confronto delle due condizioni funzionali estreme.

Nel complesso, sembrerebbe quindi che, in quanto alla quantità del succo secreto, lo stomaco degli amebiasici presenti anzitutto ed in una discreta percentuale un'eccedente secrezione a digiuno, e che la sua risposta a stimoli di diversa natura e, in specie, di diversa intensità, denoti una relativa irregolarità quale espressione di un probabile stato di irritabilità funzionale. Questa condizione implicherebbe, quando già a digiuno non preesistesse una tendenza ipersecretiva, una iporeattività a stimoli blandi e una iperreattività di fronte a stimoli energici.

2) La valutazione quantitativa approssimativa del muco commisto al succo gastrico secreto, per quanto essa è possibile in base al semplice dato dello spessore dello strato di muco gastrico che sedimenta al fondo di un cilindro-graduato, ci avrebbe posti di fronte a delle condizioni che, per il succo gastrico estratto a *digiuno*, trovano la loro espressione nelle seguenti quantità e percentuali di frequenza:

quantità fino a 10 gradi per cento presenti nell'83 % dei casi (20 :24),
quantità fino a 20 gradi per cento presenti nel 4,10 % dei casi (1 :24);
quantità fino a 30 gradi per cento presenti nel 12,50 % dei casi (3 :24).

Queste cifre, in quanto si riferiscono al succo a *digiuno*, che normalmente è il più ricco di muco, significano che il secreto gastrico è, nell'amebiasi, raramente più ricco pi muco di quanto lo è nei normali. Gli stessi dati più alti che noi riscontriamo non hanno un sicuro valore patologico, pur dovendo in questo senso riconoscere che un giudizio potrà essere dato soltanto dopo dosaggi più esatti del puro apprezzamento dello spessore dello strato di muco.

Praticamente però tale nostro giudizio può ritenersi corrispondere con sufficienza alla realtà di una non esagerata secrezione di muco.

Rimandiamo ad ogni modo a più sotto, all'indice gastritico, in quanto sul suo valore influisce pure il muco del succo gastrico.

Ci resta ora da esporre e da valutare la funzionalità cloridro-secretiva, certamente il criterio più importante nel giudicare delle condizioni secretive dello stomaco degli amebiasici.

La concentrazione cloridrica a *digiuno* fu trovata al di sotto del valore 1.42 ‰, e cioè entro il limite della ipo ed anacidità nel 41 % dei casi (10 : 24);

fra 1.42 e 2.13 ‰, e cioè nel limite della normalità nel 20 % dei casi (5 : 24);

oltre 2.13 ‰, e cioè nel campo dell'iperacidità nel 39 % dei casi (9 : 24).

Dopo lo *stimolo da permanenza della sonda* nello stomaco, gli ipoacidi

scendono al 29 % (7 : 24); i normoacidi rimangono al 20 % (5 : 24), mentre gli iperacidi salgono al 51 % (12 : 24).

Dopo lo *stimolo istaminico* gli ipoacidi ed anacidi scendono ancora fino al 24.5 % dei casi (6 : 24), i normoacidi a solo 4.1 % (1 : 24), mentre gli iperacidi salgono a ben 70,8 % (17 : 24).

I nostri dati contrastano con quelli ottenuti da Miano in otto casi.

Questo Autore ha avuto dopo lo stimolo istaminico il 50 % di ipo ed anacidità, il 25 % di normoacidità e soltanto il 25 % di iperacidità.

Nel lavoro non è riportata la dose di istamina somministrata, nè si accenna alla sua provenienza. Quando si volesse fondere le due casistiche si otterrebbe, su 32 casi, ipo ed anacidità nel 31.2 %, normoacidità nel 9.3 %, iperacidità nel 59.3 %.

Un confronto fra i valori riscontrati a digiuno, quelli avuti dopo la permanenza della sonda ed infine quelli massimi raggiunti dopo la stimolazione con istamina, ci permette di constatare che nella grandissima maggioranza dei casi la stimolazione mediante la sonda ha elevato la concentrazione cloridrica, facendo passare una buona parte dei casi dall'anacloridria a digiuno, ad una ipo o normocloridria, rispettivamente da una ipocloridria a digiuno alla condizione di normocloridria, o dalla normocloridria a digiuno all'ipercloridria, e che tale aumento della secrezione cloridrica fu anche più accentuato dopo la stimolazione istaminica. Qualche caso di anacloridria a digiuno non cedette che all'istamina.

In quattro casi soltanto abbiamo osservato un comportamento discorde da quello ora esposto. In due casi, cioè, lo stimolo dato dalla sonda abbassò lievemente la concentrazione cloridrica del succo gastrico ed invece quello istaminico la riportò a valori ipercloridrici.

In un terzo caso si ebbe progressiva riduzione dopo stimolo sondale e stimolo istaminico. Nel quarto, infine, non si ebbe alcun risveglio cloridro secretivo, nè per opera della sonda nè dell'istamina.

Lo studio attento delle curve di secrezione ottenuta con la stimolazione istaminica, fatto nell'intendimento di vedere quali tipi di curva siano più frequenti nell'amebiasi, permette di catalogare i nostri 24 casi nei seguenti tipi di Rehfuss:

il tipo isosecretorio (curva normale) è stato riscontrato da noi in 3 su 24 casi (12 % circa);

il tipo iposecretorio (curva bassa comprendendovi anche un solo caso di anacidità), in 6 su 24 casi (24 % circa);

il tipo ipersecretorio (curva alta) nei restanti 15 su 24 casi (64 % circa), potendosi fra essi distinguere un tipo ipersecretorio continuo (curva con lungo altipiano o con continua ascesa) presente in 9 casi ed un tipo ipersecretorio remittente (curva alta con acme susseguito da pronta ridiscesa) presente in 6 casi.

Tale suddivisione per tipi di Rehfuss viene qui applicata alla prova con l'istamina ed entro lo spazio di un'ora, anzichè al pasto di Ewald-Boas e per due ore e ciò allo scopo di esporre sinteticamente e di elaborare chiaramente i tipi più frequenti della secrezione cloridrica nell'amebiasi.

Tale applicazione ci sembra lecita, specie per quanto riguarda la durata della prova, in quanto sappiamo che lo stimolo istaminico raggiunge rapidamente la sua efficienza e che la perde in minor tempo che non quello che le altre stimolazioni di prova.

Il confronto dei vari tipi e la evidente prevalenza del tipo ipersecretorio e, entro questa del tipo ipersecretorio continuativo, riavvicina in ogni modo la risposta della maggioranza degli amebiasici a quella degli stomaci ipercloridrici semplici o ipercloridrici da causa ulcerativa gastrica e gastro-duodenale, o, per il tipo ipersecretorio remittente a quello degli ipercloridrici da causa riflessa, per esempio, da colecistite o appendicite coesistenti.

Al secondo posto, per ordine di frequenza, figura il tipo iposecretivo, che ha per lo più carattere semplice, mentre all'ultimo posto figurano gli stomaci con risposta isosecretoria, denotando questa scarsa percentuale di condizioni da reputarsi normali il grave perturbamento nei due sensi, ipo ed ipersecretorio, cui soggiace lo stomaco per la coesistente colite amebica.

Ma un altro utile indizio delle condizioni nelle quali si viene a trovare lo stomaco degli amebiasici può essere tratto dagli stessi dati della secrezione cloridrica, e cioè se ne può derivare quella che Arullani chiama l'indice gastritico.

Questo equivale al rapporto fra l'acidità totale cloridrica (fenolftaleinica) e quella libera (dimetilamido-azobenzolica), e, per incidarci la quantità totale delle sostanze capaci di fissarsi all'acido cloridrico e cioè in particolare tutte le proteine e proteidi, è utile trattarne a questo punto, prima cioè di passare ad esporre e valutare i dati concernenti ricerche più dirette sulle albumine del succo gastrico.

Tenuto presente che durante il pasto di prova costituito da brodo, Arullani ha trovato come valore massimo normale del suo indice gastritico quello che corrisponde ad 1.75, diventa probabile che per uno stimolo più energicamente cloridro secretivo, come quello dell'istamina, detto indice gastritico possa, nel normale, essere anche inferiore al valore stabilito da Arullani o che comunque, non lo superi.

Nei nostri casi l'indice di Arullani è salito oltre 1.75, in ben 9 su i 22 casi con secrezione cloridrica conservata, e cioè circa nel 41 % della casistica totale, raggiungendo anche valori di 3.51-4.

Se si tiene presente che l'Arullani ha trovato nella stessa gastrite cronica catarrale diffusa valori sopra il massimo normale non più che nel 30 % dei casi, si comprende come ci si possa ritenere autorizzati ad ammettere nei nostri amebiasici come fatto più frequente una condizione flogistica a carico della mucosa gastrica che, per quanto sappiamo sulla frequenza dell'alterazione dell'indice gastritico nelle varie flogosi gastriche, sarebbe da ritenersi più vicina alla gastrite (mucosite) catarrale diffusa cronica che ad una gastrite cronica ipertrofica. Nei casi con achilia ed ipochilia fortissima, tuttavia, per l'impossibilità a calcolare l'indice gastritico, si dovrebbe non escludere la possibilità di gastriti con esito in atrofia o altre forme di gastriti che non raramente portano ad achilia (gastrite varrucosa, gastrite ulcerosa, gastrite emorragica).

B) *Esposizione dei dati concernenti la presenza di sostanze albuminoidee di per sè o per le quantità anormali componenti del succo gastrico.*

Prendiamo le mosse da quelle sostanze che, sempre presenti nel succo gastrico, assumono significato patologico quando si trovano in quantità eccedenti.

Abbiamo già visto, nell'esporre la tecnica, che il dosaggio dei *prodotti biuretici*, dopo permanenza in termostato, dà, nel succo gastrico da stimolazione istaminica già normalmente un contenuto di prodotti biuretici che va fino ai 200 mgr. %.

Nei nostri casi si ebbe a digiuno la presenza dei prodotti biuretici costantemente superiore a detto limite, e dopo sonda nel 68 %.

Non sappiamo che valore dare a detti reperti perchè gli Autori che descrissero il metodo riportano soltanto il limite normale superiore per il contenuto di sostanze biuretiche dopo istamina, ad ogni modo abbiamo voluto riferire dette percentuali di frequenza ed aggiungere inoltre che in molti succhi gastrici il contenuto a digiuno è stato anche più forte di quello dopo istamina.

Dopo detta prova, però, abbiamo avuto soltanto in 3 casi su 23 un contenuto biuretico da ritenersi ancora normale, mentre in ben 20 su 23 casi e cioè nell'87 % il valore biuretico è salito a oltre 200 mgr. %.

L'aumento si è mantenuto in 11 casi fra 200 e 300 mgr.; in 4 casi fra 300 e 400; in 2 casi fra 400 e 500; in 3 casi fra 500 e 600.

Sicchè si può dire che nel 55 % dei casi con aumento dei prodotti biuretici, questo si mantiene in limiti mediocri, ma nell'altro 45 % e cioè nel 36 % della casistica totale l'aumento dei prodotti biuretici è cospicuo.

Il significato immediato di tale reperto è che lo stomaco degli amebiasici cronici è frequentemente leso nel senso dell'esistenza di un processo infiammatorio.

In quanto ai dati che abbiamo ottenuto mediante la differenzazione qualitativa fra *albumina cellulare e mucinica* da un lato ed *albumina essudatizia* dall'altro, la presenza di questo secondo tipo di albumina, il solo a cui spetti un significato patologico, ci risulta positva in 7 su 22 casi in cui fu ricercata, e cioè nel 31 % dei casi.

Il significato di questa prova è che la mucosa gastrica soggiace ad un processo infiammatorio in cui l'essudazione assume proporzioni abbastanza rilevanti.

La *valutazione approssimativamente quantitativa delle albumine* mediante l'acido solfo salicilico, la quale fu eseguita in tutte in 16 casi, ha dato presenza di quantità aumentata prima dell'istamina in 5 su 15 casi, normale in 8 casi, e diminuita in 2 casi: mentre dopo l'istamina le quantità aumentate erano ancora di 5 su tutti i 16 casi, quelli normali di 8 e quelle ridotte di 3, avendosi in tal guisa delle modificazioni soltanto molto piccole e parziali sul comportamento di tale prova dopo l'istamina di fronte a quello prima dell'istamina.

La ricerca dell'*albumina solubile*, che, richiedendo una discreta quantità di succo gastrico, non sempre disponibile, date le molteplici prove, potè

essere eseguita in soltanto 13 casi, diede una positività a significato sempre patologico in ben 10 casi.

L'aumento oltre la norma della prova penultima menzionata e la presenza di albumina solubile secondo l'ultima prova significano entrambe la presenza di albumina essudatizia, o, comunque, una perdita di albumina del siero del sangue circolante, in causa di una soluzione di continuo a carattere anche non strettamente flogistico oppure in causa di una aumentata permeabilità dell'endotelio dei capillari.

I dati delle quattro prove, atte a rilevare la presenza di albumine di per sè e per la quantità insolite, non sarebbero confrontabili fra di loro, in quanto con i vari reattivi differisce il tipo di albumina evidenziata ed in quanto, come abbiamo visto, alcune di queste prove, almeno per quanto siamo abituati a giudicare clinicamente, sono più facilmente presenti in determinate secrezioni patologiche che non in altre. Tuttavia, tutte dette prove possono essere positive per un processo flogistico che abbia colpito la mucosa gastrica.

Se perciò vogliamo, saltando le divergenze che appaiono nei singoli casi, vedere quanti dei nostri pazienti abbiano presentato anomalie per eccesso in una qualsiasi o in più delle prove eseguite notiamo che:

in 11 su i 12 casi nei quali furono eseguite tutte le prove si ebbe positività per eccesso in qualcuna o in più delle prove eseguite;

in ben 20 su i 21 casi in cui furono eseguite le due prove del biureto e della albumina essudatizia, l'una e l'altra o entrambe le due prove sono risultate positive;

scartata la prima e l'ultima prova che hanno dato le maggiori positività, nei 14 casi nei quali fu eseguita la ricerca dell'albumina essudatizia e fu fatto l'apprezzamento quantitativo dell'albumina totale si è avuta una rispota eccedente la norma in ben 9 casi.

Risulta, quindi, che, sia per le percentuali alte dell'esito a significato patologico per eccesso o per qualità nelle singole prove, sia per le percentuali altissime che si raggiungono sommando i risultati delle varie prove, il succo gastrico degli amebiasici presenta, per il quadro delle albumine, un aspetto che è favorevole alla ammissione dell'esistenza di un processo flogistico con essudazione alquanto abbondante; oppure, per quei rari casi nei quali si abbia presenza di albumina solubile senza alcuna positività nelle altre prove, favorevole per l'ammissione di lesioni non flogistiche ma soltanto discontinuative della mucosa con apertura degli interstizi lacunari o di capillari linfatici o sanguigni verso il lume gastrico, o soltanto con aumentata permeabilità capillare per le proteine degli umori.

I nostri dati sono, però utilizzabili anche al di fuori del loro significato indiziario di lesioni flogistiche o comunque discontinuanti la parete gastrica. Principalmente il raffronto dei risultati delle prove indicanti la presenza di un qualsiasi tipo di proteina, con i risultati della ricerca del biureto, la quale, è, in fondo, una prova del potere proteolitico del succo gastrico ad un grado corretto di acidità, permette qualche induzione sulle capacità digestive peptiche del succo gastrico dei nostri pazienti.

Se, a questo scopo vogliamo vedere la positività eccedente la norma della

prova biuretica in tutti quei casi nei quali una qualsiasi delle reazioni delle albumine ha dato risposta eccedente troviamo:

che in 13 sui 32 casi nei quali tutti fu eseguita tanto la prova del biureto quanto qualcuna o più delle prove delle albumine si ebbe concordanza fra l'aumento di qualche o di più frazioni di albumine e l'aumento dei prodotti biuretici, potendosi in questi 13 casi conchiudere per un potere peptico per lo meno normale;

che in 3 su i 22 casi si ebbe discordanza nel senso di aversi aumento delle proteine e non eccedenza dei prodotti biuretici, potendosi in questi casi sospettare riduzione del potere peptico; in 6 casi si ebbe eccesso di prodotti biuretici senza contemporaneo aumento delle frazioni albuminiche, potendosi in questi casi sospettare un potere peptico eccedente la norma. Il fatto che in 4 di questi 6 casi fu ricercata soltanto l'albumina essudatizia che fu poi trovata assente, pone un limite al valore di questa induzione in quanto non si può escludere che in essi fossero presenti, oltre alle albumine cellulari e mucinica presenti anche di norma anche eventualmente albumine precipitabili con l'acido solfosalicilico o mediante i reattivi per la ricerca dell'albumina solubile. Con altre parole non si può escludere che in questi 4 casi l'aumento dei prodotti biuretici fosse dovuto, come nel primo gruppo, ad eccesso di sostanze da idrolizzare. Comunque fondendo i 13 casi del primo gruppo degli iperpeptici o soltanto sospetti iperpeptici, otterremo un complesso di 19 casi di normo o iperpeptici contro 3 soli casi di sospetti ipopeptici.

Conclusioni

Lo spoglio della nostra casistica clinica sulle sintomatologie gastriche nei colitici amebici ci ha posti nella condizione di giudicare come frequente la compromissione dello stomaco nell'amebiasi intestinale, e cioè approssimativamente nel 26 % della totalità dei casi (93 su 356).

Questo fatto viene a costituire un carattere di un certo valore clinico differenziale di fronte ad altre forme di coliti croniche e nel contempo giustifica il presente studio, nel quale si cerca di stabilire quali siano i tipi più frequenti di perturbamento funzionale secretivo dello stomaco o quali quelli del quadro proteico del succo gastrico nella malattia in parola.

***

Lo studio di 25 prove della funzionalità gastrica mediante sondaggio frazionato dopo somministrazione perorale di 0,20 di caffeina in 200 di acqua tiepida, prove già consegnate nelle cartelle cliniche degli anni scorsi ha, in tesi generale, confermato quanto Miano ha constatato, e cioè una prevalente tendenza all'ipo- ed anacidità, con una percentuale del 56 % (Miano, su 12 casi soltanto, ha avuto il 66 %), mentre la normale acidità arriva a solo il 16 % (M. il 25 %) e la iperacidità al 28 % (M. l'8 %).

A completare tali dati sulla secrezione, abbiamo in altri 24 casi, con tecnica appropriata, studiato la secrezione a digiuno quella dopo permanenza della sonda e quella dopo 1 mg. di istamina parenterale.

Riguardo la quantità del succo secreto, si è avuta tendenza ipersecretiva nel 16 % a digiuno, nell'8 % dopo stimolo sondale e nel 62 % dopo istamina, accettando la quantità di 60 cc. quale inizio dell'aumento.

La concentrazione cloridrica si è comportata come segue: a digiuno, 41 % di ipo ed anacidi, 20 % di normacidi e 39 % di iperacidi; durante la permanenza della sonda, 29 % ipo ed anacidi, 20 % normacidi, 51 % iperacidi; dopo istamina, 24,5 % ipo- ed anacidi, 4,1 % normacidi e 70.8 % di iperacidi.

Questo insieme di rilievi non può essere confrontato con il gruppo di casi esaminati con il pasto alla caffeina, poichè già la secrezione a digiuno dei nostri casi denota una più marcata tendenza all'iperacidità di quella del primo gruppo anche dopo la caffeina. Sono, tutti e due, gruppi troppo piccoli per poter stabilire, in base ad essi, quale sia la alterazione secretiva prevalente nell'amebiasi intestinale. Soltanto per due considerazioni possono, i due gruppi, essere tenuti presenti contemporaneamente: la prima, che l'amebiasi può associarsi tanto a ipocloridria (gruppo della caffeina), quando a ipercloridria (gruppo dell'istamina); la seconda, che, di fronte ad entrambi gli stimoli è soltanto una scarsa minoranza dei casi che riesce a rispondere con una normocloridria.

Entrambi i gruppi, quindi, ci portano a stabilire con sicurezza che la secrezione cloridrica subisce nell'amebiasi con grandissima frequenza alterazioni anche spiccatissime che vanno tanto verso l'anacloridria, quanto verso l'ipercloridria fino a valori di oltre il 4 ‰ di HCl.

Il secondo gruppo, in quanto ci orienta sulla maniera di rispondere a stimoli varii: secrezione periodica spontanea, sondale ed istaminica, costituisce una base allo studio dell'eccitabilità secretiva dello stomaco degli amebiasici.

Questa risulta alta già allo stimolo sondale e si fa altissima per quello istaminico, rilevandosi, tuttavia, che mentre già per lo stimolo leggero l'aumento avviene in media in esclusivo favore degli iperacidi ed a scapito esclusivo degli ipoacidi, quello forte non riesce più a ridurre sensibilmente il gruppo degli ipo- ed anacidi, pur svuotando quello dei normoacidi.

Se ne deriva, che anche lo studio analitico del comportamento di un singolo gruppo di fronte a stimoli di varia intensità, rivela la stessa tendenza alla deformazione bipolare della secrezione che ci è apparsa nel confronto globale dei due gruppi.

Alle stesse conclusioni si arriva, del resto, in base a l'aspetto di tutta la curva secretoria, la quale ha presentato in solo 12 % il tipo normale isosecretorio, e, per contro in 24 % circa l'iposecretorio e in 64 % l'ipersecretorio. Quest'ultimo tipo, più frequente, si è presentato sia sotto una forma continua, quale è propria dell'affezione ulcerosa gastro-duodenale, sia sotto una forma più o meno rapidamente remittente, quale si descrive per turbe gastriche riflesse da altre affezioni addominali (colecistite, appendicite, p. es.).

Il potere peptico del succo gastrico, desunto dal grado di positività delle reazioni rivelanti varie frazioni proteiche e la quantità di prodotti biuretici che si formavano dopo soggiorno in termostato, si rivelò; nel nostro gruppo di 22 casi, 19 volte normale o aumentato e solo in 3 casi e non sicuramente diminuito.

Per quanto concerne, quindi la funzionalità secretoria gastrica degli amebiasici, si può concludere che essa è soltanto raramente normale, mentre

invece presenta una notevole tendenza ad alterarsi nel senso dell'aumento o della diminuzione;

2) di fronte alla caffeina un gruppo di 25 malati ha prevalso la risposta nel senso globalmente deficitario;

3) all'istamina, altri 24 malati, han risposto prevalentemente nel senso dell'eccedenza, sia per quantità di succo secreto, che per concentrazione cloridrica massima e tipo di curva secretoria, che, infine, per il potere peptico;

4) pur concedendo ampio giuoco alle condizioni individuali, detto diverso comportamento dei due gruppi è in rapporto con il differente stimolo usato, e ciò permette, assieme alla rarità di condizioni normali ed allo studio comparativo della secrezione periodica spontanea, di quella da stimolo sondale e di quella istaminica, provocate negli stessi soggetti, di ammettere, nell'amebiasico, particolari condizioni di irritabilità secretoria, che presuppongono un giuoco alterato dei fattori presiedenti la secrezione e rendono questa oltremodo varia;

5) alcune curve secretorie potrebbero, per la loro somiglianza con quelle che caratterizzano le ulcere gastroduodenali o le ipercloridrie riflesse da altri organi addominali lesi, suggerire che i fattori presiedenti la secrezione gastrica siano, almeno in un certo numero di casi, alterati in guisa analoga alle condizioni nominate;

6) le sole alterazioni della secrezione cloridrica e peptica nell'amebiasi non permettono nessun sicuro giudizio sulla loro eventuale natura prettamente funzionale o organica, nè sulla loro primitività o secondarietà.

*
* *

Lo studio del quadro proteico del succo gastrico ci ha portato alle seguenti constatazioni.

La quantità del muco (muco-albumina), valutata macroscopicamente nel quoziente percentuale di stratificazione, non è stata, si può dire, mai superiore alla norma, poichè soltanto in 3 casi e nel succo a digiuno si ebbero valori normali un po' alti.

Viceversa, la quantità totale di sostanze cloridro-pessiche contenute nel succo gastrico che è data da tutti i protidi, valutata nell'« indice gastrico » dell'Arullani (acidità fenolftaleinica: acidità dimetilamidoazobenzolica), è risultata aumentata oltre il valore normale di 1.75 in ben 41 % dei nostri casi, raggiungendo cioè una percentuale superiore a quella che si ha nella stessa gastrite cronica.

La ricerca più attenta e selettiva delle varie protèine del succo gastrico, evidenziate con metodi differenzianti hanno dimostrato:

costante presenza, com'è anche norma, dell'albumine mucinica e cellulare;

nel 31 %, presenza qualitativa di un'albumina a tipo essudativo precipitabile dall'acido acetico, previa esclusione dell'albumine precedenti;

nel 77 %, presenza di albumina solubile pure precipitabile con l'acido acetico, secondo un'altra tecnica;

nel 33 %, aumento oltre la norma delle albumine totali precipitabili, secondo Katsch e Baltzer mediante acido solfosalicilico ricordando che la

percentuale relativamente bassa di questa prova può essere dovuta alla tendenza dell'ipersecrezione, che esercita un'azione diluitrice;

nell'87 %, aumento oltre la norma dei prodotti biuretici da idrolisi fermentativa delle proteine, dosati secondo Kudaschewitsch, Badylkes ed Einhorn.

Il significato di questi reperti è sempre patologico e denota, come l'aumento dell'indice gastritico, l'esistenza di un processo flogistico a carico della mucosa gastrica.

In linea generale, e con rinuncia volontaria a tentare di interpretare il significato di alcuni particolari quadri proteici osservati nei nostri casi (vedi esposizione dettagliata); si impone all'osservatore la discordanza fra la normalità del quoziente macroscopico del muco e l'aumento chimicamente dimostrato delle proteine totali.

Il primo fatto, la scarsità del muco, fa ricordare, pel nostro gruppo, quanto Katsch ha, con più esatta metodica, trovato nell'ulcera gastroduodenale. In via di interessante ipotesi, detto A. si chiede se tale scarsità di mucina che indica una insufficienza relativa dell'epitelio di rivestimento, non sia, appunto, una causa di insufficiente protezione dell'epitelio, per di più forse esaurito dall'ipersecrezione. Analoghi sospetti si potrebbero avanzare anche per la mucosa gastrica nell'amebiasi, ove è bene spesso difficile aver ragione dei dolori brucianti di stomaco.

Questa povertà di muco, pure nell'apprezzamento un po' grossolano che ne abbiamo fatto, ci allontanerebbe comunque alquanto dalle condizioni di una gastrite mucosa, di una gastrite, cioè, nella quale soffre prevalentemente l'epitelio.

Tutti i restanti rilievi, per contro, che dimostrano l'aumento delle proteine nel contenuto del succo gastrico, provano l'esistenza di una gastrite con essudazione mesenchimale sierosa causante lesioni del parenchima provando, con altre parole, una gastrite sierosa intesa con Katsch. Il fatto che non la totalità dei casi ha presentato di fronte a tutte le prove una positività patologica, non contrasta, anzi concorda con l'andamento a fasi di detta forma di gastrite.

Ecco, allora che stabilita l'esistenza della gastrite sierosa nell'amebiasi, può riuscirci utile sapere in quali condizioni Katsch ed i suoi collaboratori hanno trovato aumento delle proteine del succo gastrico nel paratifo, nella enterite di Gärtner, nell'enterocoliti acute e croniche non specifiche in altre malattie infettive (scarlattina, parotite epidemica, tubercolosi), in tossicosi (nefriti, malattie epatiche, uremia, intossicazioni alimentari, botulismo) nella anemia perniciosa, mentre notisi, bene spesso l'aumento delle proteine è in un certo parallelismo con la colonizzazione batterica dello stomaco. Katsch e Baltzer rendono attenti che questi condizioni hanno ciò in comune, che un veleno danneggia lo stomaco per via ematogena.

Sono queste, condizioni che hanno ampie possibilità di realizzazione nell'amebiasi intestinale, nella quale siamo abituati a vedere abbastanza spesso invasioni batteriemiche periodiche sotto forma di colibacillosi o di febbri ad aspetto tifoideo, o a considerare certi stati cronicizzanti di tossicosi intestinale o enteroepatica, a riscontrare anemie a tipo ipercromico-perniciosiforme, a sospettare anche, per ricerche eseguite nella nostra Clinica, l'invasione

a tergo delle pareti delle parti alte dell'apparato digerente da parte di germi partiti per via ematogena o linfatica dalle pareti del colon invase.

Il colon dell'amebiasico è, da questo lato, certamente una fonte ricca oltre che di germi e di tossine infettive amebico-microbiche, anche di tossine prodottesi dall'anomala disintegrazione degli alimenti. Fra questi va particolarmente sospettata — ulteriori ricerche si faranno al riguardo — la frazione delle aminobasi, istamina in primo luogo che proverebbe tanta facilità ad invadere l'organismo attraverso le numerose soluzioni di continuo create dal parassita nelle pareti intestinali. Lo stesso processo intraparietale, del resto, esteso qual'è sarebbe da ritenersi una fonte di sostanza istaminosimili.

Qualora si avessero, in avvenire, dati di fatto che attribuissero effettiva importanza alle tossine aminobasiche nell'amebiasi, queste potrebbero — senza escludere altri fattori, quali p. es. quello neurovegetativo — contribuire a spiegare con la loro azione sui capillari, il carattere sieroso della flogosi gastrica, e con la larvazione ipersecretiva la coesistente turba cloridropeptosecretiva, che è precipuamente ipersecretiva al potente stimolo istaminico e piuttosto iposecretiva a stimoli meno forti, quasichè questi non riuscissero più a forzare gli elementi abituati ad obbedire a stimoli molto più energici. Così si comprenderebbe la coesistenza di turbe cloridro-peptosecretive e delle alterazioni del quadro proteico, non solo, ma si intravedrebbe, qualche tratto unitivo nel groviglio patogenetico che spesso lega in circolo vizioso quasi indissolubile colon e stomaco ad altri organi addominali di molti colitici amebici cronici.

RIASSUNTO.

Esposizione delle emergenze cliniche a carico dello stomaco di un'abbondante casistica di amebiasici (oltre 350). Dati sulla secrezione cloridropeptica a digiuno, da stimolo sondale, caffeinico ed istaminico. Rilievi sul contenuto proteico del succo gastrico.

Risultano frequenti le turbe della secrezione cloridropeptica sia nel senso deficitario che eccedente, sullo sfondo di una gastrite sierosa, con ogni verosimiglianza ematogena (da germi e da tossine di provenienza dal colon).

BIBLIOGRAFIA.

KATSCH G. e BALTZER F. *Einfaches verfahren zur Erkennung der Gastritis serosa.* Klinische Wochenschrift, 16, 1936.

BOAS. *Diagnostik und Therapie der Magenkrankheiten.* Ed. J. Thieme, Leipzig.

PONTONI L. *Fattori gastrici ed extra gastrici dell'equilibrio generale del cloro durante la secrezione gastrica.* Arch. studi della fisiopatologia del ricambio. Anno I, fasc. IV.

ARULLANI C. *La secrezione gastrica nelle gastriti. L'indice gastritico.* Boll. Acc. Lancisiana, Roma, maggio-luglio 1935.

LONGO A. *L'istamina e il sondaggio frazionato a digiuno nello studio della funzionalità gastrica.* Policlinico, Sez. Prat., 1932.

GIRARDI P. *Malattie dell'apparato digerente.* Utet, Torino.

MIANO S. *Sul chimismo gastrico nell'amebiasi intestinale cronica.* Boll. Soc. Med. Chir. di Catania, fasc. 6, 1936.

BADJLKES-KUDASCHEWITSCH-EINHORN. *Prodotti biuretici del puro succo gastrico nelle gastriti e loro significato diagnostico.* Wiener Medizin Wochenschrift, 1935.

GREPPI E. Citato da MIANO.

IZAR J. Idem.

PONTANO. Idem.

FINOCCHIARO-AMANTEA. Idem.

III.

Clinica Medica Generale della R. Università di Parma.
Direttore: Prof. G. Melli.

Considerazioni sul particolare comportamento della resistenza globulare osmotica nel morbo di Vaquez.

Dott. Federico Balestrieri e Dott. Giuseppe Camera.

Da quanto ci consta, la resistenza globulare osmotica (R. G. O.) non è stata mai presa in esame con particolare attenzione nei numerosissimi lavori di cui oggi è ricca la bibliografia del morbo di Vaquez.

Vi si accenna solo di sfuggita in una recente pubblicazione di Nolli e Benaroio; non se ne fa cenno nella relazione del Di Guglielmo sulle eritremie e neppure nel capitolo dallo Stesso redatto per la classica opera del Ferrata; non se ne trova una particolare trattazione in altri meno recenti lavori che abbiamo potuto consultare. Nel capitolo redatto da Aubertin per il Trattato di Roger-Widal-Teissier a tale argomento sono dedicate brevissime righe, solo per rilevare come la R. G. O. possa nel morbo di Vaquez ritenersi normale, sebbene alcuni ricercatori (dall'Autore non citati) la considerino come aumentata, ed altri più numerosi abbiano potuto trovarla in qualche caso diminuita. Minot e Buckmann, ancora secondo Aubertin, hanno descritto nella malattia suddetta un allungamento della curva di emolisi. Anche H. Hirschfeld, nel Trattato di Schittenhelm, afferma che nel morbo di Vaquez la R. G. O. non è variata.

Ma, nell'abbondatissima casistica, la R. G. O. è abbastanza frequentemente riportata, evidentemente perchè determinata a solo scopo di completezza d'indagine, se poi, come d'ordinario avviene, non se ne tiene particolare conto o non si cerca di trarne particolari ragguagli circa la malattia che qui c'interessa. E, lo notiamo per inciso, questo ci conforta ancor più circa la genuinità dei dati che appunto per questo ci sembrano degni della massima fede, in quanto esenti, pensiamo, da quella interpretazione soggettiva dei fatti cui a pochi è dato sfuggire.

In un malato di morbo di Vaquez, oggetto di una lezione del prof. Frugoni, la R. G. O. minima era di 0,54.

Altre 6 determinazioni di R. G. O. troviamo nel lavoro di Nolli e Benaroio, che concordano in linea di massima coi nostri risultati, trovando questi AA. una resistenza minima che oscilla tra 0,56 e 0,50 (metodo di Viola) e precisamente nei rispettivi casi: 0,56 - 0,52 - 0,55 - 0,50 - 0,52 - 0,52.

Anche questi AA., come in genere tutti coloro che si occuparono dell'argomento, non credono di attribuire importanza al reperto. Affermano anzi che « per quello che riguarda la resistenza delle emazie alle soluzioni saline ipotoniche non si hanno deviazioni notevoli dalla norma ». Non molto notevoli variazioni anche per noi, ma costanti e abbastanza palesi. Che del resto questi stessi AA. non considerassero come normali i dati più sopra riferiti è provato dal fatto che, quando prendono in considerazione il loro caso n. 2 con emolisi iniziale a 0,52 affermano trattarsi qui di resistenza minima diminuita. Evidentemente col metodo da loro usato e allestito essi trovavano nei normali dei valori almeno più bassi di 0,52.

E qui ci pare opportuno dichiarare fin d'ora che sia dall'esame della letteratura, sia dai numerosi nostri controlli in normali, noi consideriamo come dato medio normale di emolisi iniziale quello di 0,48.

Continuando la rassegna, un caso ricaviamo da Lunedei e Liesch (resistenza globulare minima 0,60); un altro da Greppi e Scotti-Douglas, confrontabile invero soltanto in parte coi nostri perchè gli AA. usarono nella determinazione il metodo di Simmel. Ad ogni modo in pratica il risultato concorda essendo le cellule minimo-resistenti aumentate qui dal 6,4 % al 13,10 %.

A questi aggiungiamo (e ci dispiace di non poterne fornire i dati relativi) i casi di Vaquez e Laubry, di Hollander, di Hernhaiser, di Ludin (citati da Aubertin), casi tutti nei quali la R. G. O. era diminuita.

Gasbarrini infine ha trovato in un suo caso un « leggero aumento della R_3 », (verosimilmente da interpretarsi come un reperto di aumentata fragilità globulare).

Abbiamo potuto così, in una rapida e certo incompleta scorsa alla bibliografia, raccogliere parecchi casi di morbo di Vaquez in cui la R. G. O. era diminuita a volte anche notevolmente.

A questo ci siamo accinti avendo recentemente osservato e seguito 3 casi di policitemia in cui la determinazione della curva di emolisi ha rilevato, assieme ad altri dati che più oltre discuteremo, una R. G. O. minima nettamente diminuita, come dagli uniti protocolli si può osservare. A questi 3 casi altri 2 ne aggiungiamo fornicifi gentilmente dal nostro Maestro, che vivamente ringraziamo, da Lui tempo addietro studiati, e che riportiamo nei protocolli (casi 4-5).

E' probabile poi vi siano casi di m. di V. con R. G. O. normale, ma è opportuno soprattutto chiedersi a questo punto se non ne esistano nella letteratura con resistenza minima aumentata: che ve ne siano non ci risulta, almeno dalla rapida ricerca bibliografica che abbiamo potuto eseguire. Soltanto Aubertin, nel luogo citato, afferma esservi qualche A. che la considera aumentata, ma non ne cita poi neppure i nomi.

Per la determinazione della R. G. O. dei nostri tre casi di morbo di Vaquez abbiamo seguito la tecnica che qui esponiamo.

Tecnica. I globuli rossi, provenienti da sangue citratato, accuratamente lavati in soluzione cloruro-sodica al 0,9 %, venivano sospesi nella stessa soluzione fisiologica nel rapporto di due parti su dieci e il mestruo accuratamente omogeneizzato. Di tale sospensione si aggiungeva un cc. ad ognuna di una serie di provette contenenti 9 cc. di una soluzione cloruro-sodica, preparata in modo che l'aggiunta del suddetto centimetro cubo di mestruo, per il cloruro sodico in esso disciolto, riportasse la sospensione finale ai valori di concentrazione salina (0,28 % - 0,30 % - 0,32 % ecc.), che comunemente si usano per una curva emolitica. I globuli erano così sospesi nella soluzione ipotonica nel rapporto di 1 a 50.

Lasciate per mezz'ora a sè le provette a temperatura ambiente, dopo un'energica centrifugazione, si prelevavano i liquidi di emolisi, sui quali veniva determinato il contenuto percentuale di Hb con il fotometro di Pulfrich, secondo il metodo di Heilmeyer opportunamente modificato. Si prendevano cioè quantità variabili delle soluzioni in esame (2 cc. per le più concentrate, 8 per le meno concentrate), si aggiungevano rispettivamente 7 oppure 1 cc. di una soluzione di NH_3 più o meno diluita, in modo che la soluzione finale a 10 fosse una soluzione di Hb in NH_3 al 0,4 %, e si portava infine a 10 cc. con l'aggiunta di 1 cc. di idrosolfito di sodio al 2 %. Si leggeva poi al fotometro con schermo S. 57, usando di regola il bicchierino di 5 mm, proposto dal metodo e leggendo sul diagramma apposito la quantità Hb in mg. %, presente nella soluzione in esame. Solo per le soluzioni più diluite si ricorreva a bicchierini di maggior spessore, tenendone naturalmente il dovuto conto.

È necesario aggiungere alcune considerazioni di tecnica.

Si ammette generalmente, su quanto specialmente Hamburger e Snapper hanno affermato, che la cosiddetta soluzione fisiologica cloruro-sodica abbia sui globuli rossi un'azione diretta a diminuirne la resistenza osmotica: donde il metodo di Hamburger che usa per la determinazione della R. G. O. soluzioni di solfato sodico. Evidentemente preoccupato di questo, anche Momigliano Levi lava le emazie in soluzione di solfato sodico.

Noi abbiamo potuto però constatare che praticamente, anche con un lavaggio in soluzione isotonica cloruro sodica, eseguito con una certa rapidità, la R. G. O., determinata su un sangue normale, si dimostra costantemente in quei limiti (0,48 - 0,28) che da recenti lavori risulta essere la R. G. O. normale. Ma soprattutto una considerazione di natura teorica ci ha consigliato questo lavaggio in soluzione fisiologica. Noi crediamo sia opportuno cimentare la resistenza delle emazie contro una soluzione di un solo sale, piuttosto che contro una miscela di sali diversi, sia perchè con una soluzione mono-salina si possono ottenere valori di pressione osmotica esattamente descrescenti proporzionalmente alla concentrazione del sale; sia perchè i diversi elettroliti, anche alla stessa concentrazione, hanno una diversa azione emolitica; sia ancora perchè, nel caso particolare, lavando ad esempio le emazie con una soluzione solfato sodica ed in essa sospendendole, si viene ad immettere nelle varie provette, preparate per la curva emolitica, una quantità sempre eguale (sia pure piccola) di solfato sodico nelle varie soluzioni che contengono quantità diverse, scalarmente decrescenti, di clo-

ruro di sodio. Senza contare poi, che essendo ormai pacifico come siano estremamente lontane le modalità dell'emolisi in vivo da quella in vitro, ci sembra senz'altro più opportuno usare sempre una tecnica che, ovviando ad alcuni degli inconvenienti più facilmente ovviabili, permetta con una certa sicurezza di confrontare i dati da essa forniti a quelli comunemente nei lavori riportati e che valutano la R. G. O. secondo il classico metodo di Viola-Hamburger.

A questo proposito poi, il partire da soluzioni ipotoniche appositamente calcolate in modo che l'aggiunta del cloruro sodico sciolto nel cc. di mestruo riportasse in dette soluzioni ai soliti valori di concentrazione salina, ci è parso un accorgimento tecnico non privo d'importanza.

Nei tre casi da noi riportati abbiamo voluto calcolare quei dati statistici che, considerati e proposti da Momigliano Levi, vorrebbero dare una più precisa visione dell'andamento generale della curva emolitica nel singolo caso considerata. Pur non dimenticando quali e quante cause d'errore ostacolino quell'ideale andamento del fenomeno che solo dovrebbe essere suscettibile di interpretazione matematica, cercheremo di discutere tali dati seguendo la traccia fornita dagli esaurienti studi dell'A. citato.

L'apice della curva si dimostra lievemente spostato verso sinistra rispetto ai soggetti normali in cui è determinabile solitamente sul 0,40. In 2 casi infatti è a 0,44, in uno a 0,46, ed in corrispondenza appunto di questa zona della curva (0,46 - 0,44 - 0,42) si verifica il massimo d'emolisi, il più della metà dell'emolisi totale, che secondo le determinazioni di Momigliano Levi ha luogo invece nel normale nelle classi 0,42 - 0,40 - 0,38. Il valore medio della curva, che è per lo stesso A. quasi sempre oscillante fra 0,40 e 0,42 è nei nostri casi compreso fra 0,452 e 0,424. La latitudine di variazione della curva è aumentata rispetto alla norma e conferma quanto hanno visto Minot e Buckmann.

L'indice di asimmetria della curva si è dimostrato positivo in 2 casi, in 1 negativo; 2 delle 3 curve dimostrano poi una accentuata biapicalità. Più innanzi ritorneremo su qualcuno di questi dati: un fatto subito ci sembra doversi prendere nella massima considerazione, ed è la costante e diremmo caratteristica diminuzione della resistenza minima che nei nostri 5 casi ha raggiunto 4 volte 0,56 ed una volta 0,60. Su questo dato, che ha l'appoggio di numerose determinazioni più sopra ricordate, noi soprattutto vogliamo richiamare l'attenzione. Diciamo subito come all'ovvia constatazione di tale diminuita resistenza si contrapponga la notevole difficoltà della sua interpretazione.

La diminuzione della resistenza osmotica degli eritrociti è stata infatti variamente interpretata, e tale argomento è ancora oggetto di discussione ed in via di revisione. Ancor oggi si ammette, seguendo criteri che se non erriamo per primi enunciarono Viola e la sua Scuola, che la resistenza del globulo rosso di fronte a soluzioni saline ipotoniche ne rispecchi in certo modo la vitalità, quale esponente di quelle inflenze ambientali cui è andato soggetto dal suo passaggio in circolo. Nel caso particolare nostro, sarebbe facile pensare che, all'iperproduzione eritropoietica propria del morbo di Vaquez non facendo riscontro, per ipotesi, una adeguata di-

struzione globulare, potessero trovarsi in circolo alcune quote eritrocitarie, che avendo più a lungo durato di fronte alle lesive azioni ambientali, potessero per questo presentare una bassa R. G. O.; seguendo in questo modo l'ipotesi che le diverse fasi del ciclo biologico dell'eritrocito siano rispecchiate per così dire dalle resistenze osmotiche delle diverse quote eritrocitarie.

Anche in questo caso, ad una abnorme permanenza in circolo degli eritrociti corrisponderebbe il reperto di una diminuita resistenza globulare: ed in questo senso pare esprimersi Scotti-Douglas quando, commentando in una sua rivista sintetica un caso di morbo di Vaquez occorso alla sua osservazione e nel quale le cellule minimo-resistenti, determinate secondo il metodo di Simmel si mostravano aumentate, nota che ciò potrebbe essere legato « ad un certo grado di rallentamento nel ciclo conducente alla distruzione globulare ». È utile quindi introdurre nella valutazione del dato in esame questo concetto della sopravvivenza abnorme degli eritrociti in circolo, ed è opportuno brevemente vedere a questo punto con che intensità si svolga il ritmo emolitico nel morbo di Vaquez.

Dalla sola valutazione delle quantità di bilinogeno eliminate dai pazienti affetti da tale forma morbosa è dato constatare in quasi ogni caso un notevole esaltamento del metabolismo ematico inteso in senso assoluto: per una accentuazione dell'emolisi depongono i nostri dati e quelli di numerosi altri AA. Ma se si vuol poi calcolare caso per caso un indice emolitico introducendo anche il concetto di massa sanguigna, come ci pare opportuno e diremmo necessario in questi casi che come il morbo di Vaquez presentano una così accentuata iperpletismemia, è facile notare come alla semplice constatazione di una notevole eliminazione di bilina, vediamo contrapporsi degli indici emolitici assai vicini all'unità. Cosa risaputa da molto questa ma che ci sembra utilmente richiamabile e alla quale anche recentemente Nolli e Benaroio hanno accennato.

Non ci dilungheremo in eccessive considerazioni, facendo senz'altro nostra, anche sulla scorta di questi dati, l'ipotesi condivisa dal Di Guglielmo come la più razionale e oggi più comunemente accettata, che si tratti cioè nel morbo di Vaquez di un ricambio emoglobinico esaltato in via assoluta, se pure, come anche Hirschfeld ha fatto notare, nel caso particolare insufficiente. Una funzione quindi, come analogamente in altri casi dell'economia animale è dato osservare, insufficiente nel caso determinato, se pure in via assoluta a volte anche fortemente esaltata: concetto che ci sembra non privo di interesse anche nei confronti della R. G. O., e che ci induce a considerare brevemente se esistono rapporti e quali eventualmente fra essa resistenza e ricambio emoglobinico.

De Leonardi anche recentemente ha ribadito l'ipotesi, già sostenuta da altri, che un alto grado di fragilità globulare non significhi senz'altro emolisi in atto altrettanto notevole, ma sia in certi casi da riferire ad una sopravvivenza dei globuli in circolo prima della loro distruzione. Quest'ultimo concetto è stato anche recentemente oggetto di revisione sopratutto da parte di ricercatori italiani, ma risulta ad ogni modo indubbio che ad una aumentata fragilità globulare non corrisponda sempre una emolisi esaltata.

Dal lato opposto, se fin dalle antiche esperienze di Chauffard e Fiessinger sono stati messi in evidenza i rapporti intercorrenti tra diminuzione della R. G. O. e iperattività emolitica, si può anche osservare come ad una emolisi esaltata non sempre si accompagni una aumentata fragilità globulare.

Facile in definitiva notare come anche in questo campo le opinioni possano essere molte e contrastanti e svariate le ipotesi plausibili. Ma quando, come nel nostro caso, ad una evidente accentuazione in via assoluta del ricambio emoglobinico, si accompagni una chiaramente documentata diminuzione della resistenza glob. minima, pare logico attribuire entrambi i fenomeni ad una esaltata attività eritrolitica.

L'aver poi eseguito in tre dei casi da noi riportati una curva quantitativa di resistenza osmotica, ci permette di prendere in considerazione un altro dato importante, naturalmente con la prudenza imposta dall'esiguità della nostra casistica.

Nei nostri casi infatti l'indice di asimmetria della curva (che esprime il rapporto fra la differenza della deviazione quadratica della branca discendente della curva e di quella ascendente, e la deviazione quadratica media) si è relativamente non di molto scostata dallo zero; ed è stato anzi in due casi positivo, così come per lo più si verifica nel normale (Momigliano-Levi).

Questo fatto, che testimonia in due casi per una più lenta discesa della branca discendente della curva, depone per la presenza di minimo resistenti in quote non più elevate che nel normale. Se ne può dedurre che solo su una frazione relativamente piccola di eritrociti si opera nella malattia in questione quell'azione lesiva che in essi indurrebbe una minor resistenza di fronte alle soluzioni saline ipotoniche. E si potrebbe anche pensare, forse spingendo il ragionamento più in là di quanto non lo consenta l'obiettiva interpretazione dei fatti, che quegli agenti emolitici che nel morbo di Vaquez operano con un'attività esaltata in senso assoluto, solo possano esercitare la loro azione lesiva su una quota globulare relativamente scarsa, essendo detta loro attività sproporzionata all'alto livello produttivo del sistema emopoietico.

Anche Greppi e Scotti-Douglas hanno del resto con altro metodo posto in evidenza la presenza di un'abnorme quota di massimo resistenti, indice di tale alto livello produttivo.

Naturalmente da questa ulteriore considerazione non viene alcun nuovo appoggio per ammettere che la diminuita resistenza osmotica sia da riferirsi ad un più prolungato permanere delle emazie in circolo, piuttosto che ad un'azione eritrolitica esaltata, ma, per quanto più sopra abbiamo esposto, ci sembra più consono ad una complessiva valutazione dei diversi fenomeni osservabili, dar maggior peso alla seconda di queste ipotesi.

Trattasi cioè di un'alterazione indotta dagli organi a ciò deputati nel globulo circolante e che specificamente si manifesta in un'azione lesiva a carico della membrana periferica dello stesso, resa, secondo recenti ricerche, incapace a reggere in vitro a quel rigonfiamento osmotico indotto da una determinata soluzione salina ipotonica, rigonfiamento invece sopportato da un globulo a strato periferico normale. (Giordano e Momigliano Levi).

Concludendo, per le nostre determinazioni e per i numerosi casi che dalla bibliografia abbiamo tratto, siamo portati ad affermare che nel M. di Vaquez:

1) la resistenza osmotica minima è nella maggioranza dei casi diminuita, alcune volte sensibilmente;

2) la curva emolitica non dimostra un andamento caratteristico e presenta una latitudine di variazione soltanto lievemente aumentata;

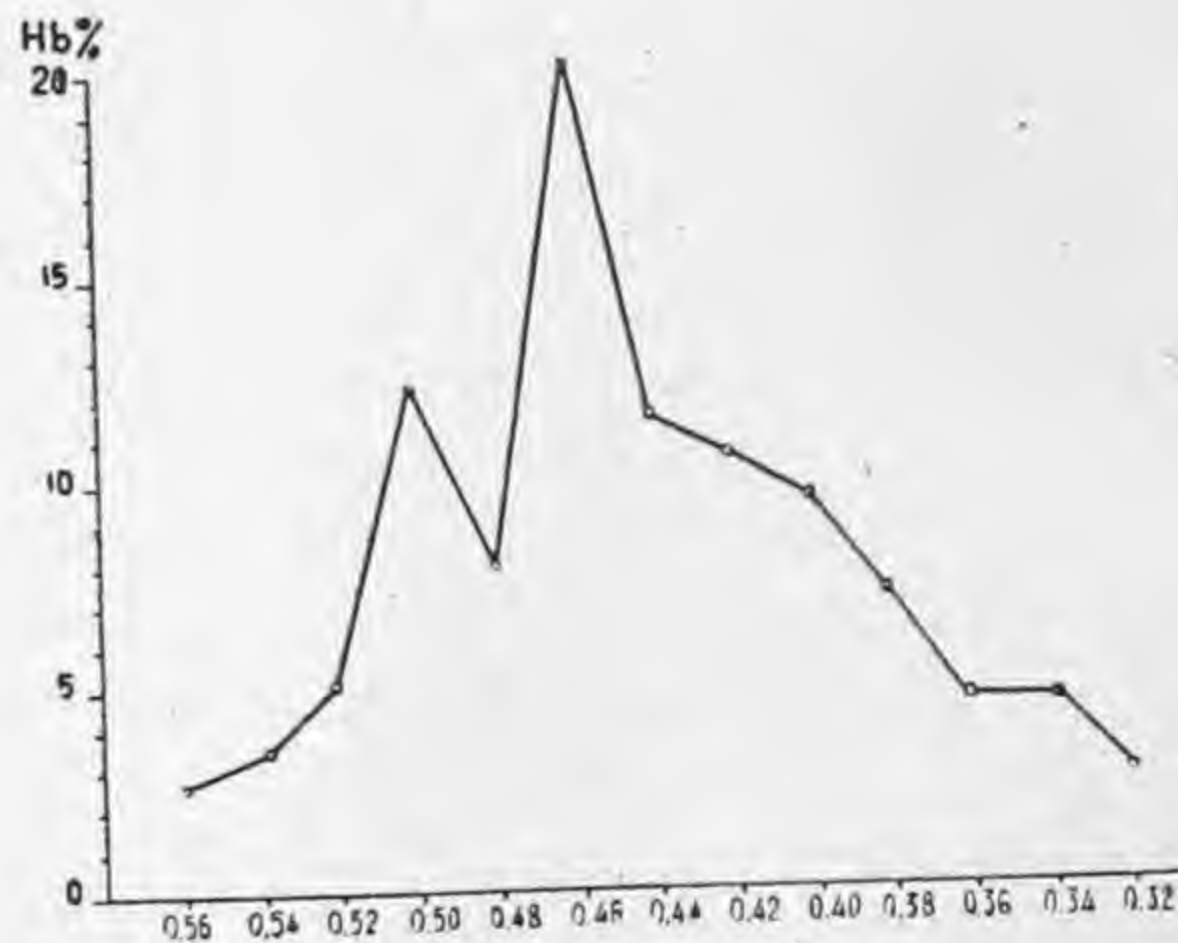
3) prendendo in considerazione da un lato la constatata diminuizione della resistenza globulare e dall'altro l'aumento in cifra assoluta del bilinogeno eliminato, si è propensi ad attribuire anche il primo dei fenomeni osservati ad una esaltata attività emocateretica.

Consegnato in Redazione il 10 maggio 1938-XVI.

RIASSUNTO.

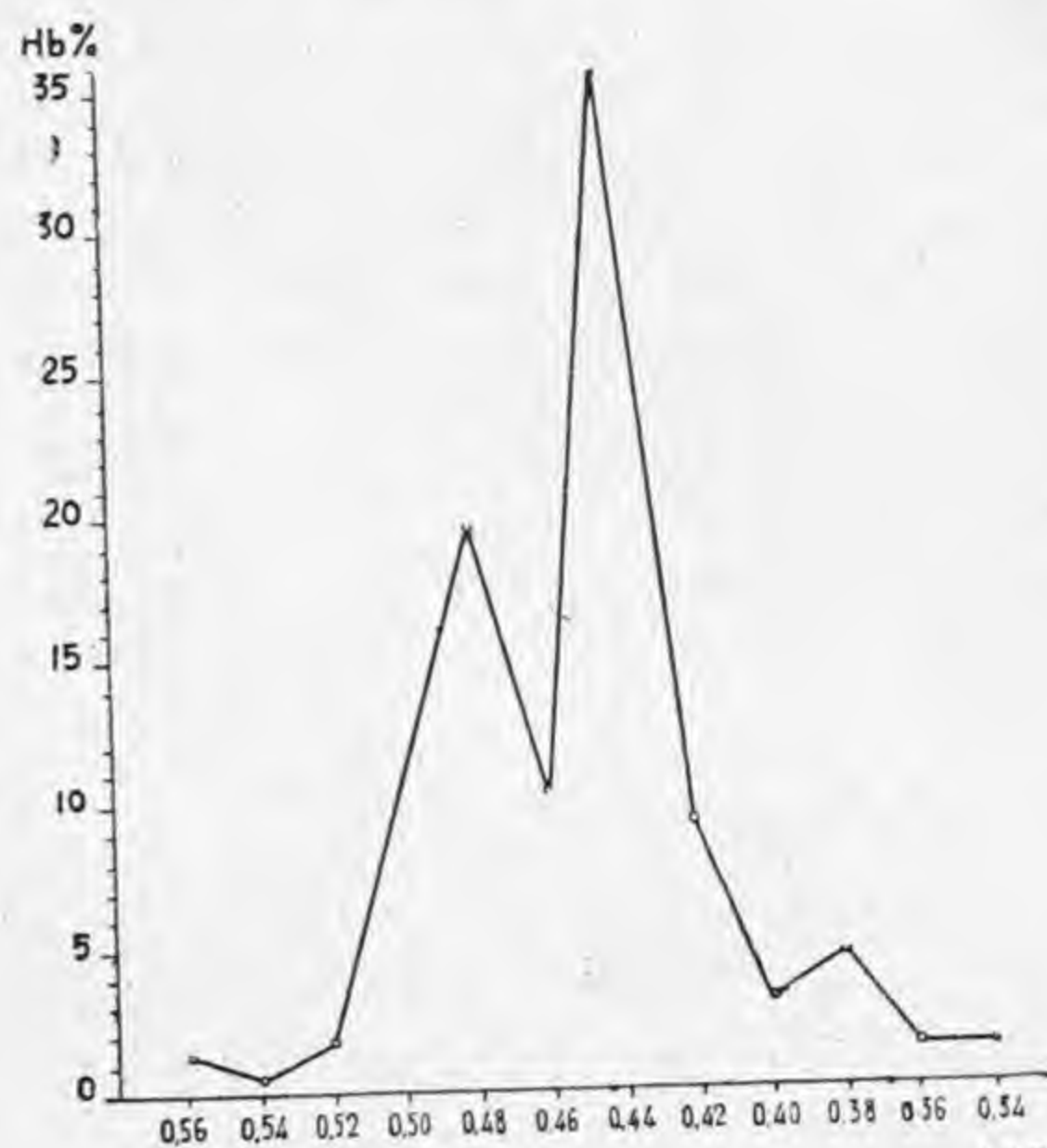
Basandosi sull'osservazione di 5 casi di morbo di Vaquez a resistenza globulare minima diminuita, e sulla scorta di numerose determinazioni riferite da altri AA., si è propensi a credere che tale comportamento delle emazie di fronte a soluzioni saline ipotoniche sia, se pur non presente nella totalità dei casi, fenomeno oltremodo frequente. Se ne discutono poi gli eventuali rapporti con l'attività emocateretica, esaltata, com'è noto, in senso assoluto in ogni caso della malattia in questione.

Caso I. — Gh. Giacomo, a. 57. Peso kg. 62.
Hb. 113, G. R. 7.280.000, V. G. 0,78, G. B. 18.000, Val. ematocr. 67 %. Massa di sangue: cc. 10500, Bilinogeno totale in 24 h mg. 478.
Indice emolitico: calcolato in rapporto alla massa di sangue, 1,79; calcolato in rapporto al peso, 3,92.

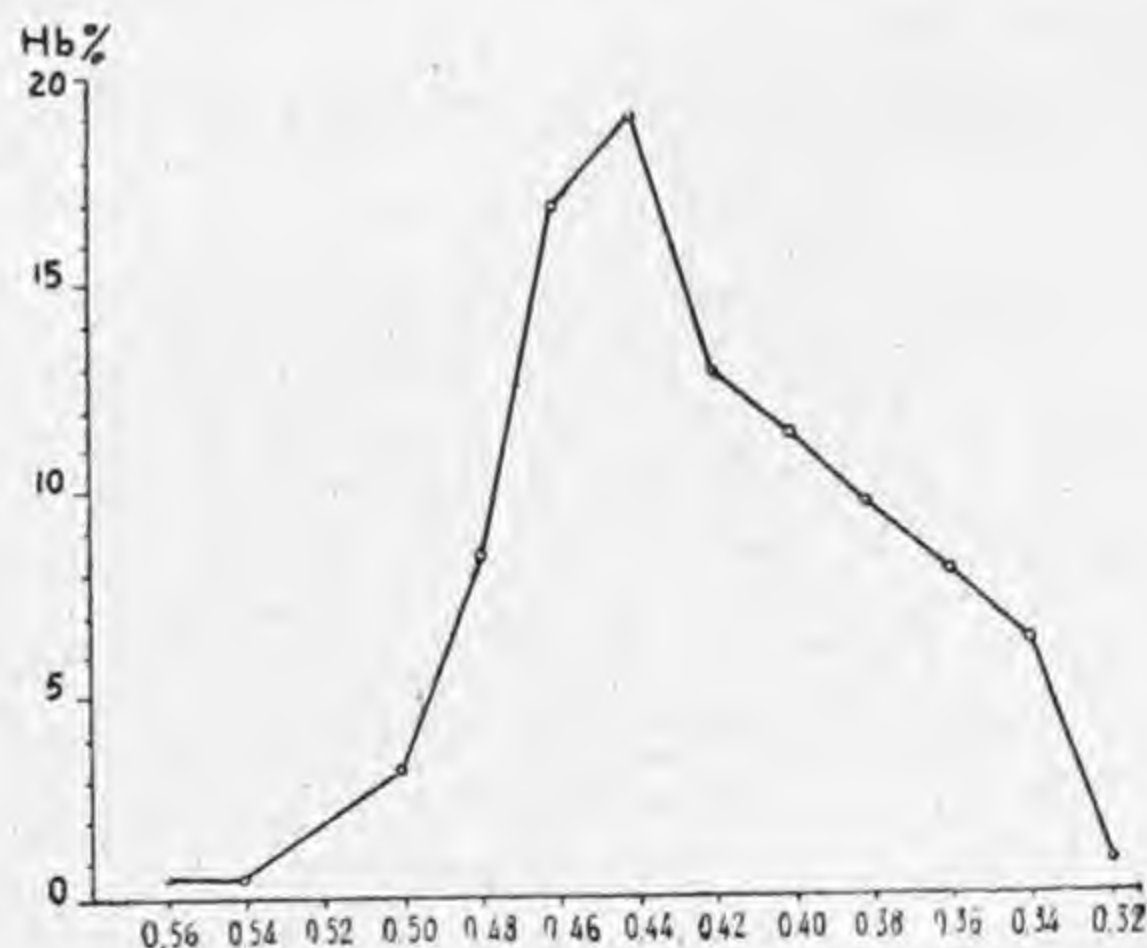
Na Cl %	Hb. mg. %	Emolisi percentuale
0,56	12	2,60
0,54	15	3,26
0,52	23	5,00
0,50	57	12.39
0,48	36	7,82
0,46	92	20,00
0,44	52	11,30
0,42	48	10,43
0,40	43	9,34
0,38	32	6,95
0,36	20	4,34
0,34	20	4,34
0,32	10	2,17
	460	

Valore medio . . . . . . = 0,444
Indice di asimmetria . . = + 0,071

Caso II. — To. Pietro, a. 39. Peso kg 61.
Hb. 132, G. R. 7500000, V. G. 0,88, G. B. 14000, Val. ematcr. 79 %. Massa di sangue cc. 10300. Bilinogeno totale nella 24 h., mg. 650.

Indice emolitico: calcolato in rapporto alla massa di sangue, 2,10; calcolato in rapporto al peso, 4,62.

Na Cl %	Hb, mg. %	Emolisi percentuale
0,56	10	1,43
0,54	5	0,71
0,52	13	1,87
0,50	74	10,64
0,48	138	19,85
0,46	70	10,07
0,44	250	35,97
0,42	65	9,35
0,40	20	2,87
0,38	30	4,33
0,36	10	1,43
0,34	10	1,43
	695	

Valore medio . . . . = = ,452
Indice di asimmetria . . = — 0,086

Caso III. — Ba. Antonio, a. 60. Peso kg. 62.
Hb. 156, G. R. 8300000, V. G. 0,94. G. B. 16400, Val. ematocr. 75 %. Massa di sangue cc. 13000. Bilinogeno totale in 24 h. mg. 540.
Indice emolitico: calcolato in rapporto alla massa di sangue, 1,18; calcolato in rapporto al peso, 3,25.

Na Cl %	Hb. mg. %	Emolisi percentuale
0,56	3	0,47
0,54	3	0,47
0,52	13	2,06
0,50	22	3,49
0,48	53	8,41
0,46	106	16,82
0,44	120	19,04
0,42	80	12,70
0,40	70	11,11
0,38	60	9,52
0,36	50	7,93
0,34	40	6,34
0,32	10	1,58
	630	

Valore medio . . . . . . = 0,424
Indice di asimmetria . . = + 0,090

Caso IV. — (Prof. Melli). Peso kg. 56.
Hb. 141, G. R. 8200000, V. G. 0,86, G. B. 18700. Massa di sangue cc. 8800. Bilinogeno totale in 24 h. mg. 420.
Indice emolitico: calcolato in rapporto alla massa di sangue, 1,49; calcolato in rapporto al peso, 3,03.
Resistenza globulare osmotica (metodo di Viola) 0,60-0,36.

Caso V. — (Prof. Melli).
Hb. 114, G. R. 6200000, V. G. 0,91, G. B. 16000. Massa di sangue cc. 9300.
Resistenza glob. osmotica (metodo di Viola) 0,56-0,34.

BIBLIOGRAFIA.

AUBERTIN. *Nouveau Traité de Med.* Roger, Teissier, Widal, vol. IX, pag. 203.
DE LEONARDI. Rif. Med., 1935-15.
DI GUGLIELMO. Riun. Soc. It. di Emat. Torino, 1936.
FERRATA. *Le emopatie.* Vallardi, Milano.
GASBARRINI. Min. Med., 401, 1933.
GIORDANO e MOMIGLIANO-LEVI. Boll. Ist. Sier. Mil., 14-40, 1935.
GREPPI. Arch. Pat. e Clin. Med., pag. 21, 1926.
GREPPI e SCOTTI-DOUGLAS. Policlinico, Sez. Med., 583, 1931.
HEILMEYER. Med. Spekt. Fischer, Jena, 1933.
HIRSCHFELD. Hand. d. Krank. d. Blut., ecc. Springer, Berlin.
LUNEDEI e LIESCH. Riv. Clin. Med., 1935.
MOMIGLIANO-LEVI. Arch. Scien. Med., 1° 73 e 5° 873, 1935; 3° 329, 1936.
NOLLI e BENAROIO. Haematologica, 8, 645, 1936.
SCOTTI-DOUGLAS. Diagn. e Tecn. di Lab., 4, 277, 1932.

IV.

ISTITUTO DI PATOLOGIA MEDICA E METODOLOGIA CLINICA
DELLA R. UNIVERSITÀ DI MODENA
Direttore: Prof. ALESSANDRO DALLA VOLTA

Contributo clinico allo studio della linfogranulomatosi intestinale (*)

Dott. DOMENICO MIRCOLI

Nella massima parte dei casi consegnati alla letteratura la linfogranulomatosi intestinale è stata più che altro argomento di studio anatomo- patologico; mentre di ulteriori perfezionamenti abbisogna ancora la trattazione del quadro sintomatologico, del decorso, e sopra tutto l'analisi dei sintomi dal punto di vista della patogenesi.

La descrizione che faccio seguire mi offre l'occasione di toccare questi vari punti del problema clinico della linfogranulomatosi a sede intestinale.

C. Dante, di anni 57, caduto sotto la nostra osservazione nel febbraio 1937. Dalla anamnesi remota nulla emerge degno di essere segnalato, ad eccezione di un ascesso alla regione sottomandibolare, operato e guarito in breve tempo all'età di 26 anni, e di qualche incidente blenorragico occorsogli negli anni della giovinezza. Ha sempre esercitato il mestiere del portabagagli.

Nell'ottobre del 1935 cominciarono le prime sofferenze che, ad eccezione di qualche periodo di tregua spontanea, non abbandonarono più il nostro paziente. Una diarrea profusa ed ostinata insorge improvvisamente senza nessuna causa apparente, e costringe il paziente a vuotare l'alvo 10-15 volte al giorno; oltre a ciò diminuzione dell'appetito dap-

(*) L'argomento è stato oggetto di comunicazione dinanzi alla Società Medico-Chirurgica di Modena, nella seduta del marzo 1938.

prima sempre ottimo, e scadimento marcato delle condizioni generali. Dal lato subbiettivo quella che molestava il paziente era una spossatezza invincibile. Dopo oltre un mese, il P. ricorre all'opera di un sanitario che prescrive i soliti astringenti con discreto miglioramento della diarrea e dello stato generale. Ma dopo breve periodo di tempo ripresa delle crisi diarroiche nonostante il paziente facesse sempre uso dei medicamenti; d'allora, con alterna vicenda, di remissioni e di peggioramenti la sintomatologia iniziale si protrasse senza particolari manifestazioni se si toglie un progressivo declino dello stato fisico generale, sino ad una vera cachessia. Mai febbre (controlli ripetuti).

Quando si presentò alla nostra osservazione il deperimento era così marcato e l'astenia così profonda, che il paziente non era in grado di reggersi che a stento.

All'esame obbiettivo colpiva l'estremo dimagramento. Oltremodo pallido il colorito della cute e delle mucose visibili; il pannicolo adiposo era pressochè scomparso su tutto l'ambito corporeo. Profonda l'ipotrofia e l'ipotonia delle masse muscolari. *Temperatura normale.*

A carico dell'apparato linfoghiandolare superficiale vi era da segnalare solo un lieve grado di micropoliadenia alle regioni inguinali di entrambi i lati.

Nulla di particolare a carico dell'apparato circolatorio; solo i toni erano deboli.

Il torace si presentava enormemente espanso a livello degli ipocondri; un modico versamento era presente nel cavo pleurico sinistro, dal quale, con puntura esplorativa, si dette esito a liquido con caratteri di trasudato.

L'addome si presentava globoso, enormemente meteorico senza traccia di reticoli venosi abnormi. Tanto la palpazione superficiale che la profonda non provocava alcun fenomeno doloroso; masse profonde non era dato percepire almeno fino a dove lo consentiva lo stato di trattabilità. Il fegato e la milza non risultavano ingranditi; percussoriamente erano in sede. Nel cavo addominale non si poneva in rilievo liquido mobile. Nulla assolutamente di anormale si poteva riscontrare a carico del sistema nervoso.

Esami collaterali:

Esame delle orine: assenti l'albumina e le sostanze riducenti; densità 1014; nulla nel sedimento.

Esame morfologico e quantitativo del sangue: G. R. 2.700.000; G. B. 5000; Hb. 47 %; Valore globulare 0,87. Formula leucocitaria: N. 69 %; B. 0; E. 0; L. 26 %; M. 5 %. A carico della serie rossa modico grado di aniso e poichilocitosi. Non emazie nucleate in circolo, nè elementi immaturi della serie bianca.

Esame del succo gastrico dopo iniezione di istamina: quantità cmc. 11, 25, 20, 18, 16, 4 rispettivamente a digiuno e dopo 20', 40', 60' 80', 100', dalla iniezione di istamina. I rispettivi valori dell'acido cloridrico e dell'acidità totale (in Na-OH N/10) erano i seguenti: per l'acido cloridrico 0; 90; 90; 10; 0; per l'acidità totale: 25, 100, 100, 25, 20; l'uno e l'altra indosabili nell'ultimo campione. Non sangue.

Glicemia a digiuno: gr. 0,84 ‰ (Hagedorn-Jensen).

Reazioni di: *Wassermann, Meinicke e Kahn* negative sul siero di sangue.

Intradermoreazione alla Mantoux, negativa.

Ricerca di parassiti intestinali e delle loro uova nelle feci: negativa.

Ricerca del sangue occulto nelle feci: ripetutamente positiva anche a distanza di più giorni.

Esame del liquido pleurico: concentrazione proteica gr. 11,8 ‰; Rivalta: negativa. Sedimento: rarissimi linfociti, qualche cellula endoteliale.

Esame radiologico del tubo digerente: assenza di alterazioni a carico dello stomaco; duodeno meteorico e dilatato in tutte le sue sezioni con ampliamento della C duodenale, pliche ben conservate. Nel rimanente tratto digerente nulla di anormale.

Feci: ipocromiche, lucide, voluminose, con copiosi residui alimentari e particolarmente ricche di grasso, prive di muco e di sangue macroscopicamente visibile.

Decorso: nel periodo di osservazione (oltre un mese), mai vi fu da registrare la più piccola elevazione termica. La diarrea nei primi giorni si mantenne infrenabile (8-10 scariche) nonostante le numerose terapie tentate: preparati pancreatici, oppiacei, ecc.; poi, passata la prima settimana, sembrò cedere e, tranne qualche giorno di ripresa delle crisi diarroiche, l'alvo si mantenne abbastanza regolare (in media due scariche al giorno), fino

al momento in cui il paziente fu dimesso dall'Istituto. Le condizioni generali si mantennero (nonostante le terapie ricostituenti tentate) sempre notevolmente scadenti. Fu inviato a casa con diagnosi di sindrome da insufficienza pancreatica da probabile neoplasia, o da pancreatite cronica.

Il paziente rimase a casa per circa un mese; dopo di che i famigliari si rivolsero ad un chirurgo per tentare un intervento. Nonostante le gravi condizioni del paziente, in seguito alle reiterate richieste dei famigliari, il chirurgo accettò di praticare una laparatomia esplorativa. Aperto l'addome si rilevò un pronunciato grado di pallore e di atrofia di tutti gli organi addominali: fegato, pancreas, ma nessuna neoformazione apprezzabile. Dopo pochi giorni dall'intervento il paziente venne a morte.

Verbale di autopsia: C. D. N. 153/4315; 26 aprile 1937 (per lo studio dettagliato anatomo-patologico del caso rimando al lavoro dell'Aiuto del locale Istituto di Anatomia patologica, Prof. Tavernari).

Cavità cranica: n. n.

Organi del collo: n. n.

Cavità toracica: polmoni aderenti al costato per vecchie lacinie fibrose. Note di enfisema ai margini ed agli apici. Cuore piccolo, ipotrofico, con degenerazione mucinica del grasso sotto-epicardico. Nulla alle valvole; all'inizio dell'arco aortico qualche zona di degenerazione grassa.

Cavità addominale: grande omento retratto, povero di grasso. Anse intestinali qua e là accollate per vecchie lacinie fibrose; levigati e trasparenti il foglietto viscerale e quello parietale del peritoneo. Fegato nei limiti, di colorito tendente al giallastro per un lieve grado di steatosi. Vie biliari pervie: con la pressione sulla cistifellea fluisce nel duodeno bile chiara, giallastra, fluida. La colecisti è normale; il pancreas è atrofico, di colorito roseo. Milza normale: sulla sua superficie di taglio fanno risalto le trabecole notevolmente ispessite. Nulla di notevole all'esame dello stomaco: la mucosa pallida, e di spessore omogeneo, è ricoperta qua e là da catarro denso, vischioso. Nel mesentere si notano diverse linfoghiandole per lo più piccole, di rado formanti pacchetti ghiandolari più grandi, di colorito bianco grigiastro. Aperto l'intestino tenue, in corrispondenza del primo tratto del digiuno si osserva sulla mucosa una formazione rilevata, della grossezza di una moneta da 20 lire, a contorni irregolari, sinuosi, costituita da tessuto molle di colorito non omogeneo, alternandosi chiazze di colorito giallastro ad altre di colorito roseo. Tra questa formazione ed i tratti di intestino sopra e sottostanti la demarcazione è netta. La sierosa intestinale, nel punto corrispondente alla alterazione sopra descritta, è ispessita; qua e là spiccano piccoli noduli grigiastri, talvolta uniti fra loro da sottili cordoni biancastri, che sembrano corrispondere a vie linfatiche iniettate.

Nulla di notevole a carico dei reni. La prostata è lievemente ingrossata, consistente di colorito omogeneo, grigiastro. Liberata la cavità addominale dai visceri in essa contenuti, in corrispondenza della colonna vertebrale, precisamente all'altezza della nona-decima vertebra dorsale si nota un pacchetto ghiandolare, della grossezza di una noce circa, costituito da linfoghiandole fuse tra loro, sulla cui superficie di taglio, si alternano zone di colorito rosso-grigiastro e zone di aspetto necrotico bianco-grigiastro, facilmente friabili.

Esame istologico: alcuni frammenti di tessuto prelevati dalle linfoghiandole mesenteriche ingrossate e dalla regione digiunale, sottoposti alla ricerca istologica, hanno dimostrato trattarsi di un tessuto a tipo fondamentalmente granulomatoso, intersecato da zone di necrobiosi e da infiltrati emorragici. L'esame a più forte ingrandimento, oltre a confermare la diagnosi di « tessuto granulomatoso », ha messo in evidenza numerosi elementi di tipo istiocitario, talora di forma rotondeggiante, tal'altra di forma allungata e poliedrica, riuniti da una esule tramula non sempre ben visibile. Elementi a tipo polinucleato esistono qua e là riuniti a gruppetti o viceversa isolati. Quasi tutti sono del tipo neutrofilo, solo eccezionalmente osservandosi qualche elemento eosinofilo. Accumuli di elementi linfoidi si presentano con una certa frequenza, talora isolati, talora riuniti agli scarsi ed esili capillari che intersecano il tessuto granulomatoso. Ma l'elemento che ha permesso la diagnosi definitiva è costituito da grosse cellule polinucleate, con nuclei, in genere, centrali, disposti a rosetta e in numero di 3, 4, 5, 6 riproducenti in pieno l'aspetto della « cellula gigante tipo Sternberg ». La presenza è ubiquitaria, tanto che per trovarli basta scorrere pochi campi microscopici; appaiono isolati o riuniti a gruppetti di

due o tre, in pieno tessuto granulomatoso. Le zone di necrosi e di emorragia sono per lo più nella parte centrale e non presentano fatti degni di menzione ad eccezione di elementi di tipo polinucleato che formano la parte periferica. Anche nelle zone centrali delle linfoghiandole sono presenti punti di infiltrazione emorragica dovuti verosimilmente ad alterazioni vasali, che in certi punti sono di sicura origine trombotica.

Tali caratteri presenti così nel tessuto prelevato dalla mucosa digiunale, che dal pacchetto ghiandolare mesenterico permettono di porre la diagnosi di « linfogranuloma maligno a localizzazione digiunale e linfoghiandolare mesenterica ».

*
* *

Nelle numerose osservazioni riportate dagli autori specialmente di lingua tedesca, la massima cura è stata posta nella descrizione del quadro anatomo-patologico e del reperto istologico, e nella esposizione e discussione delle questioni eziologiche e patogenetiche relative alla malattia; ma una trattazione esauriente della sintomatologia clinica difficilmente si riesce a trovare, tra i pur numerosi casi consegnati alla letteratura. Gli è che un quadro particolare della linfogranulomatosi a sede esclusivamente intestinale non esiste. La diversità dei sintomi, a seconda che sia colpita questa o quella sezione del canale digerente, la loro incostanza, l'assenza di note patognomoniche per l'affezione in parola, il frequente intrecciarsi di sintomi che non appartengono in modo diretto alla localizzazione intestinale o gastrica del processo morboso, dipendendo dall'estendersi delle alterazioni granulomatose a questo o quello degli organi addominali, e perfino ad altri territori dell'organismo, fanno sì che quasi ogni caso venga ad avere una fisionomia sua propria clinica ed anatomo-patologica (forma tumorale, infiltrativa, ulcerosa). Altre volte la partecipazione prevalente in alcuni casi, esclusiva in altri, dello stomaco e dell'intestino, isolatamente o insieme, al processo morboso, o la contemporanea presenza di una linfogranulomatosi più o meno generalizzata, porta ad un tale polimorfismo del quadro sintomatologico che riesce difficile sorprendervi quelle note che in altri casi dominavano la scena. Non è infrequente, infine, che in qualche caso manchino i segni caratteristici di un'affezione del tratto gastro-enterico, pur essendo il processo morboso localizzato all'apparato digerente.

Così che nella multiforme ed incostante varietà di sintomi, pochi se ne colgono di veramente caratteristici e capaci di indirizzare il concetto diagnostico verso il sospetto della vera forma morbosa.

Nell'ambito della sintomatologia clinica sarebbe opportuna una sottile distinzione al fine di separare i casi con esclusiva compromissione gastrica da quelli a sede esclusivamente intestinale (tenue, grosso intestino). Nella maggior parte dei casi però tale tentativo è reso vano dalla contemporanea sofferenza di più tratti del canale gastro-enterico (Terplan, Partsch, Schlagenhaufer ecc.) o dall'associarsi di forme ulcerative a forme infiltrative e tumorali.

Nessun punto del tratto digerente viene risparmiato dalle alterazioni granulomatose (Sternberg) che possono, indifferentemente, colpire le prime parti dell'intestino tenue, le sezioni più alte del digiuno, il duodeno, le parti basse dell'ileo, la valvola ileo-cecale e sopra tutto lo stomaco ed il retto. In

qualche caso erano colpite prevalentemente le tonsille (Sternberg) nè vennero risparmiati l'esofago (Hirschfeld e Isaak) o la lingua (Sternberg, Terplan).

Qualcuno (Schlagenhaufer) ha voluto perfino vedere nella frequente compromissione dello stomaco, del duodeno, della prima parte del digiuno, un carattere distintivo di fronte alla tubercolosi; ma un simile concetto non può essere sempre sostenuto con valide ragioni.

Senza dubbio il carattere anatomico della lesione riveste importanza ai fini del quadro sintomatologico: è noto, ad esempio, che il decorso clinico dei casi ulcerosi è molto più tumultuoso e grave, per i vomiti, le diarree, il sangue nelle feci, lo scadimento generale, il predominio dei sintomi addominali conducenti rapidamente all'exitus, di quello delle forme caratterizzate da scarsi infiltrati tumorali, con assenza o piccola estensione di alterazioni ulcerative, con note prevalenti di stenosi intestinale, con stipsi abituale alternantesi eventualmente a diarrea, e con periodi di peggioramento intercalati da altri di miglioramento cospicuo, fino a consentire una durata notevole, talora di anni.

Tutto questo è dimostrato dalla maniera stessa di svolgersi dell'intero dramma nei diversi individui; da forme nelle quali la morte subentra per l'istituirsi di un quadro di peritonite diffusa (Terplan, Goedel), ad altre in cui il quadro si chiude con una melena (Schlagenhaufer) o un'ematemesi imponente (Marcolongo, Coronini), o un'enterite ostinata, sotto forma di vera e propria dissenteria (Catsaras e Georgantas), a quelli infine nei quali l'exitus avviene per il continuo progredire della cachessia (Catsaras e Georgantas, Urchs, Gamna) e della debolezza di circolo, o per l'aggravarsi di complessi morbosi simili ad un'affezione ebertiana (Weinberg), o di malattie nelle quali la sintomatologia intestinale passa direttamente in seconda linea (o manca completamente), tutte le possibilità sono segnalate, a dimostrare che un quadro morboso completo e costante è di rado realizzato.

Nella linfogranulomatosi a sede gastro-intestinale i sintomi debbono essere distinti in sintomi generali (simili a quelli che si presentano in altre localizzazioni dello stesso processo morboso — febbre, decadimento organico, alterazioni ematiche, lesioni cutanee ecc. —) ed in sintomi propri alla particolare localizzazione del processo granulomatoso, per lesione gastrica o intestinale, o gastro-intestinale ad un tempo, come più di frequente è dato riscontrare (vomito, diarrea, stipsi, ematemesi, melena, eruttazioni acide, dolori addominali, meteorismo ecc.). Vengono infine quei segni che associati a quelli e questi, debbono essere messi nel conto tanto della compromissione dell'intero organismo, che della sofferenza del tratto gastro-enterico: così il rapido decadimento organico, l'anoressia ecc.

Da ultimo debbono essere ricordate quelle manifestazioni che pur non rientrando in senso stretto nel corteo sintomatologico della linfogranulomatosi a sede gastro-intestinale, si rinvengono con una certa frequenza nel suo decorso, come quelle dovute alla estensione della infiltrazione granulomatosa ad organi vicini (splenomegalia, epatomegalia) od alla compressione di organi diversi ad opera di linfoghiandole regionali ingrossate (vie biliari,

dotto toracico, cava inferiore, tronchi nervosi con intensità ed irradiazioni dolorose varie, intestino con manifestazioni stenotiche — Meyer, Eberstadt ecc. —). D'altra parte l'assoluta incostanza di tutti quei sintomi che ho passato in rassegna rende oltremodo ardua la giusta diagnosi al letto del malato, come dimostrano le alte percentuali di errori diagnostici segnalati nella quasi totalità dei casi: si può dire che ancor oggi valga al proposito, la disastrosa statistica di Drope che segnala diagnosi errate nel 100% dei casi; nè più confortanti sono le cifre riportate dal Coronini e da altri.

Si deve anzi dire che la caratteristica principale che emerge dai lavori consegnati alla letteratura in tema di linfogranulomatosi a forma esclusivamente intestinale o gastro-intestinale, è quella di non presentare alcun sintoma peculiare. La ambiguità stessa dei segni di sofferenza del tratto gastrointestinale, la frequente mancanza di alterazioni a carico delle stazioni linfatiche esplorabili, falsano spesso completamente il concetto diagnostico: in qualche caso (Drope) non si pensò neppure ad un'affezione dell'apparato digerente.

Nella nostra osservazione, ad esempio, all'infuori di un sintoma così generico e vago quale la diarrea ostinata decorrente *a poussées*, mancava nel modo più assoluto ogni altro segno probativo.

Si è detto e si ripete spesso che una delle manifestazioni più importanti è la temperatura. La caratteristica « Rückfallfieber » descritta da Pel e da Ebstein, con periodi febbrili oscillanti da tredici fino a venti giorni, intercalati da periodi di apiressia di uguale lunghezza o più brevi, mancava completamente nel nostro caso. Indipendentemente dalla febbre ricorrente di Ebstein, mancavano quelle elevazioni termiche a volte continue ed elevate ricordanti il tifo (Weinberg), altre volte remittenti irregolari difficilmente sorpassanti i 38° (Dalla Volta e Patrizi, Urchs) o irregolarmente intermittenti (Sussig, Urchs, Omodei-Zorini, Marcolongo, Coronini, Partsch) che tanto spesso si trovano descritte nei casi del genere. Nel nostro paziente la temperatura si mantenne al disotto della norma per tutto il periodo di degenza in Istituto; e mai dall'insorgenza dei primi sintomi morbosi si erano potuti cogliere movimenti febbrili di qualche entità. Nonostante il controllo continuato e frequente, la temperatura era rimasta sempre al disotto della norma, così come si era mantenuta al disotto della norma nei casi di Schlagenhaufer, Steindl, Tschilow, Kopstein, Coronini e di altri ancora.

E con la febbre mancavano quelle alterazioni della serie bianca del quadro ematico che un tempo erano ritenute come caratteristiche, o per lo meno sospette, per forme di linfogranulomatosi a sede gastrica o intestinale. Si è detto (Naegeli) e da più parti si è ripetuto, che una delle principali caratteristiche della linfogranulomatosi intestinale sia la leucopenia e la caduta delle cellule eosinofile del sangue. Se non che alla caduta degli eosinofili non può essere riconosciuto alcun significato prognostico e diagnostico, come nessun significato diagnostico e prognostico compete alla leucopenia. Spesso infatti si rinvengono valori tendenti decisamente alla leucocitosi, o presentanti (dopo periodi di tempo di assoluta normalità: Marcolongo) leggeri e transitori aumenti, con lieve monocitosi relativa e tendenza alla lin-

fopenia. Ed a tale riguardo occorre riconoscere che da quei casi in cui i valori della serie bianca si mantengono normali per tutto il periodo della malattia (Coronini, Marcolongo, Cataldi, Sternberg), a quelli con valori nettamente leucopenici (Sussig, Tschilow, Urchs, Sternberg) tutte le possibilità sono segnalate, fino a vere e proprie leucocitosi con valori di 15.000 (Coronini, Schur) ed oltre (nel caso II di Coronini si avevano 44.000 globuli bianchi). Sotto tale aspetto nella nostra osservazione vi era una modica leucopenia (5.000 elementi per mcm.); ma la formula leucocitaria non lasciava scorgere alterazioni sensibili (neutrofili 69 %, basofili 0, eosinofili 0, linfociti 26 %, monociti 5 %), senza quella grave leucopenia assoluta con alta diminuzione dei neutrofili e linfocitosi relativa (fino al 36 %) presente in qualche caso (IV di Coronini, ad esempio), o quella leucocitosi neutrofila assoluta e relativa (fino all'80-90 %) con grave linfopenia (fino a cifre di 4-5 % Sussig, casi II, III, V di Coronini, e talora del 3 %: Coronini), o infine quella leucopenia assoluta con neutrofilia relativa (fino al 96 %) e linfopenia (fino al 6 %) come in qualche altro caso del Coronini (VII e X ad esempio).

Nel nostro paziente faceva anche difetto una monocitosi particolarmente evidente che (Marcolongo, Coronini III e V, Cataldi, Tschilow, Terplan, Mittelbach, Ziegler, Bunting, Lichtenstein), è stata descritta specialmente negli stadi iniziali.

Da ultimo, a proposito dell'aumento degli eosinofili in circolo, tante volte ricordato, ma così raramente riscontrato, è da dire che se in qualche caso esso è stato registrato nel corso della linfogranulomatosi in genere (Strisowers 42,6 %, Sternberg), ed in quella gastro-intestinale in ispecie (Coronini nel caso V trovò fino all'8 % di eosinofili, e nel caso II fino al 6 %), in altre citazioni, non meno numerose, tale dato faceva completamente difetto, come faceva difetto nella nostra osservazione ed in quella di Urchs ad esempio. Da qui lo scetticismo sulla importanza diagnostica della eosinofilia ematica (Terplan, Mittelbach). Se infine mielocitosi di varia entità ci vengono spesso segnalate in corso di linfogranulomatosi intestinale (Matthes fino al 20 % di mielociti, Russel), tale dato faceva completamente difetto nel nostro paziente. Così che in tanto polimorfismo del quadro ematico bianco nel morbo di Hodgkin a sede esclusivamente intestinale, vano sarebbe ricercare dati ematologici patognomonici per la sede intestinale, specialmente quando la leucopenia vada disgiunta da particolari modificazioni della formula leucocitaria, come nella nostra osservazione.

Più scarsi ancora sono gli aiuti diagnostici che può fornire la serie ematica rossa. Nella nostra osservazione la riduzione del patrimonio globulare si accompagnava a riduzione ancor più marcata del contenuto emoglobinico (globuli rossi 2.700.000, Hb. 47 %) così da risultarne un'anemia di tipo secondario, come nella maggior parte dei casi (Coronini, Cataldi, Sussig, Tschilow ed altri). Qualche rara volta la riduzione dei globuli rossi, superando la caduta dell'emoglobina, può dar luogo ad un valore globulare superiore all'unità. Ma nell'uno e nell'altro caso si tratta di reperti ben poveri ai fini delle deduzioni diagnostiche.

Nella nostra osservazione poi, il giudizio diagnostico era reso più ar-

duo dalla completa assenza di quelle manifestazioni a carico della cute e delle mucose che possono indirizzare il concetto verso la giusta diagnosi. Nè prurito aveva mai molestato il paziente per tutto il lungo decorso della malattia, nè erano mai comparse pigmentazioni cutanee o mucose simili a quelle del morbo di Addison (dovute sembra — Coronini, Fabian — a lesione del plesso solare compresso da linfoghiandole retroperitoneali ingrossate) che qualche autore ebbe modo di osservare alle guance, alle gengive, al palmo della mano, in corso di linfogranulomatosi intestinale. Nè si poterono mai osservare affezioni cutanee di altro tipo come: psoriasi (Drope), eruzioni cutanee pruriginose con esantema simile ad orticaria (Weinberg), eruzioni eczematose (Matthes) o del tipo orticaria e lichen (Sternberg), o formazioni pustolose emorragiche. Sussig, Terplan e Mittelbach descrissero « dermatiti desquamative » con atrofia cutanea e forte prurito, Coronini eczemi duraturi alle gambe, Fabian macchie rosse che possono produrre scambi diagnostici con la sifilide. Il prurigo, le sudorazioni profuse, la formazione di noduli linfogranulomatosi nella cute, la comparsa di manifestazioni essudative orticarioidi e bollose sono già troppo noti perchè vi si debba insistere più a lungo. Tutte queste alterazioni cutanee, che sembrano derivare da autointossicazioni per sostanze irritative formatesi a livello delle ghiandole linfatiche, e passate in circolo (Naegeli, Paltauf), mancarono nel modo più assoluto nel nostro paziente.

Eventuali partecipazioni al processo granulomatoso di distretti ghiandolari più o meno lontani dal focolaio iniziale, facevano completamente difetto nella nostra osservazione.

È vero che nella forma gastro-intestinale della linfogranulomatosi maligna, le linfoghiandole viciniori e quelle situate alla radice del mesentere sono, quasi senza eccezione (qualche volta possono anche mancare — Schlagenhaufer —), colpite dalle alterazioni tipiche e caratteristiche. Ma fino a tanto che si tratta di linfoghiandole regionali, il loro valore diagnostico è infirmato dalla difficile reperibilità (a meno che, in casi eccezionali, non si rendano accessibili alla palpazione per il notevole aumento di volume, o non producano sindromi da compressione, che possano indirizzare verso il giusto concetto diagnostico). Diversamente procedono le cose invece, quando siano compromessi gruppi linfoghiandolari posti a livello delle principali stazioni esplorabili (collo, angoli della mandibola, ascelle, regioni inguinali — Schlagenhaufer, La Roy, Weinberg, Sussig, Terplan, Urchs, ecc.), ove, indipendentemente dall'apprezzamento palpatorio il riscontro bioptico può trasformare il sospetto diagnostico, in diagnosi di certezza.

Altrettanto può dirsi per quei fatti compressivi che tradiscono l'interessamento di linfoghiandole non apprezzabili palpatoriamente: compressione (Coronini) delle vie biliari da parte di linfoghiandole poste a livello dell'ilo del fegato (quando la compressione non sia dovuta a vera e propria invasione da parte del tessuto granulomatoso del coledoco e del cistico — Synwoldt e Stahr —), della cava inferiore, della porta, del dotto toracico, dell'intestino, dei tronchi nervosi. In tali casi un ittero meccanico, un'ascite talora chilosa, turbe nel circolo refluo venoso e linfatico degli arti inferiori, stenosi del tubo digerente (Nowicki, Groot), dolori ad intensità ed irradia-

zione diversa, possono essere i primi, e qualche volta gli unici segni che richiamano l'attenzione del medico, specialmente in quei casi nei quali mancano sofferenze intestinali, per troppo lieve compromissione delle vie digerenti, o per l'assenza di quei processi ulcerativi che tanto spesso si accompagnano a sintomi vistosi, a carico del tratto gastro-intestinale.

Ai fini diagnostici l'interessamento della milza può mettere al riparo da scambi con alcune di quelle affezioni che più facilmente vengono in causa nella diagnosi differenziale con la linfogranulomatosi maligna. Descritto più volte (Dalla Volta e Patrizi, Drope — 30 % dei casi —, Coronini, Marcolongo), non riveste però carattere di assoluta costanza; spesso manca: faceva, ad esempio, difetto nel nostro caso ed in altri (Terplan ecc.).

Accanto alla milza anche il fegato può essere interessato da noduli linfogranulomatosi posti nella sua compagine (Coronini, Drope, Meyer ecc.), in corso di linfogranulomatosi a sede gastro-intestinale.

Tutte queste eventuali compromissioni facevano difetto nel modo più assoluto nella nostra osservazione.

Infine, neppure tra i sintomi dipendenti direttamente dalla lesione gastrica o intestinale, ve ne sono di quelli caratteristici per la natura del processo morboso, poichè sono quegli stessi che si riscontrano in altre affezioni del tubo digerente e che per la loro banalità, traggono, nella maggior parte dei casi, nell'inganno diagnostico.

Turbe funzionali (inappetenza, anoressia) sono di osservazione comune, e rappresentano una delle ragioni della rapida evoluzione di queste particolari localizzazioni della linfogranulomatosi: la ripugnanza verso i cibi (quando l'introduzione degli alimenti non sia ostacolata da vere e proprie stenosi del canale intestinale) associandosi alla cachessia determinata dal processo morboso stesso, fa rapidamente precipitare le condizioni dei pazienti.

Nè mancano turbe sensitive (dolori addominali diffusi), specialmente nella varietà ulcerosa, o in quella tumorale, quando intervengano fenomeni di stenosi. Nelle forme a sede gastrica (la loro trattazione e sintomatologia esula dai confini di questo lavoro, ed è qui toccata solo per quel tanto che può riguardare la contemporanea compromissione del tratto gastrico e di quello intestinale — maggiori particolari si trovano, ad es., nella descrizione del Marcolongo —) i dolori possono essere limitati all'epigastrio e presentare rapporti vari e non costanti di esacerbazione e remissione con l'ingestione dei cibi, ma possono anche aversi manifestazioni in forma di dolori a cintura come nella forma esclusivamente intestinale.

Disturbi gastrici veri e propri (pesantezza di stomaco dopo l'introduzione dei cibi, eruttazioni acide, vomiti a digiuno di materiale commisto a pigmenti biliari — Dalla Volta e Patrizi — o post-prandiali con emissione delle sostanze prima ingerite spesso commiste a sangue — Coronini, Marcolongo, Sussig — fino a vere e proprie ematemesi rapidamente mortali — Marcolongo, Cataldi —) sono frequenti nella forma intestinale della linfogranulomatosi maligna, specialmente quando lo stomaco partecipi al processo morboso.

Di fronte a tale sintomatologia subbiettiva la esplorazione della funzionalità gastrica mostra le differenze più notevoli: in alcuni casi l'acido cloridrico manca completamente nel contenuto gastrico (Marcolongo, Gamna, Partsch, Chini, Cataldi), in altri si osservano riduzioni di grado diverso (Kopstein, Froboese), in altri infine la secrezione cloridrica si mantiene del tutto normale o è perfino aumentata (Tschilow). Nella nostra osservazione i valori dell'acido cloridrico libero e dell'acidità totale dopo iniezione di istamina, raggiunsero le cifre più elevate che si sogliono registrare in condizioni normali: i valori relativi (90 in NaOH N/10 per l'acido cloridrico libero, e 100 per l'acidità totale), se non entrano decisamente nelle ipercloridrie, ne raggiungono certamente i limiti inferiori.

Si comprende di leggeri come in tanta varietà di reperti funzionali gli scambi diagnostici con processi ulcerativi o neoplastici dello stomaco, debbano essere tutt'altro che rari, specialmente là dove coesistano sintomi di stenosi gastrica (Eberstadt).

Ritornando alle forme esclusivamente intestinali, uno dei segni che ricorre con costanza degna di particolare rilievo è la grande irregolarità delle scariche alvine (Terplan, Gamna, Catsaras e Georgantas, Partsch ecc.). Di regola prevale l'alternanza delle due sintomatologie opposte: a periodi di stipsi ostinata, altri ne seguono di diarrea infrenabile per sfociare, spontaneamente o dopo terapie sintomatiche, a periodi di assoluta regolarità nella funzione intestinale. Qualche volta possono anche comparire fenomeni di ostacolo al circolo enterico (Meyer E., Eberstadt), per compressioni o stenosi serrate che in qualche caso finiscono per dileguarsi completamente, quando il tessuto di granulazione cada in disfacimento. Ma periodi diarroici non mancano, si può dire, in nessuno dei casi citati dalla letteratura. Si tratta in genere di una diarrea che per i suoi caratteri ha la massima importanza agli scopi diagnostici. Su di essa ha già da tempo richiamato l'attenzione il Gamna: è la così detta diarrea digiunale, spesso dolorosa (Gamna). Caratterizzata da feci abbondanti che vengono emesse con notevole frequenza nel corso della giornata (8 scariche nel caso di Gamna, da 8 a 10-12 nelle ventiquattro ore nella nostra osservazione), ed in grande quantità, è dovuta al rapido passaggio a traverso l'intestino dei cibi che vengono poco modificati dalla digestione intestinale. È un vero contenuto digiunale, con grande quantità di residui alimentari, di colorito giallo oro, o giallo grigiastro (Partsch), nel quale si nota la presenza di notevole quantità di muco; quasi sempre sono presenti emorragie occulte o perdite macroscopiche di sangue dall'intestino; frequente è la presenza di notevoli quantità di leucociti. È una diarrea che sembra, in qualche caso, ripetere una duplice origine: tossica e da stasi linfatica; tossica perchè dovuta (come le lesioni cutanee), alla eliminazione di sostanze formatesi nelle linfoghiandole ammalate o nei noduli intestinali; da stasi per il cattivo circolo refluo linfatico creato dalla compromissione delle linfoghiandole del mesentere.

Se questi sono i principali meccanismi patogenetici invocati dai diversi autori, non possono certamente essere gli unici: nel nostro caso mancarono costantemente in vita fatti tossici (cutanei, in forma di prurito, di eruzioni, di lesioni comunque riconducibili all'azione di sostanze riassorbite dal fo-

colaio granulomatoso, termici ecc.); ed al tavolo anatomico si rimase sorpresi dalla enorme sproporzione tra sintomi funzionali intestinali e lesione (estensione limitata delle alterazioni granulomatose, assenza di pacchi ghiandolari tali che potessero produrre ostacoli al circolo refluo linfatico), e tra sintomi generali (cachessia) e lesione anatomica stessa.

La ragione della diarrea era con ogni verosimiglianza più funzionale che anatomica, più legata a turbe sensitive e motorie riflesse che a presenza di estese lesioni anatomiche. Turbe neuro-vegetative motorie, e secretorie, scarsa utilizzazione degli alimenti per mancata o insufficiente azione di fermenti, come espressione di stimoli abnormi partenti dal focolaio morboso e proiettati ai tratti sopra e sottostanti del canale digerente, dovevano essere certamente invocati a spiegare la imponente sintomatologia locale (diarrea) e generale (cachessia). Nè la piccola estensione delle lesioni anatomiche (focolaio intestinale, compartecipazione delle linfoghiandole regionali), nè la presenza di fatti tossici, potevano nel nostro caso sostenere e spiegare la imponente sintomatologia che aveva afflitto il paziente per tutto il lungo periodo di sofferenza.

Nel nostro caso invero, l'abbondante ricchezza di grassi nelle feci alle quali impartiva la caratteristica lucentezza della steatorrea pancreatica, tendeva ad indirizzare il concetto diagnostico verso una sindrome da lesione pancreatica, resa ancor più verosimile dalla coesistenza di un reperto radiologico suggestivo: l'ingrandimento della C duodenale e di un dato di laboratorio di qualche valore: la positività delle prove dirette a scoprire un difetto della funzione pancreatica.

In tali condizioni la diagnosi differenziale con processi morbosi interessanti, primitivamente, il pancreas era pressochè impossibile. Forse il decorso ricorrente assunto dalla diarrea non poteva trovare una completa spiegazione in un'affezione del pancreas divenuta stazionaria o presentante andamento ingravescente.

Certo è che questa diarrea notata per primo dal Gamna, presente nei casi di Eberstadt, Matthes ed altri, e che nella nostra osservazione perdurò con le citate oscillazioni per tutto il non breve periodo di malattia, merita di essere tenuta presente ai fini diagnostici più di quanto non sia stato fatto fino ad ora. Grande ne è il valore discriminativo di fronte alla tubercolosi intestinale ad esempio (Gamna); l'aspetto delle feci, le loro caratteristiche macro-, microscopiche e chimiche, la positività delle reazioni biologiche alla tubercolina, la quasi costante presenza di movimenti febbrili, le eventuali modificazioni della formula leucocitaria, debbono rendere possibile nel maggior numero dei casi un esatto giudizio diagnostico-differenziale di fronte alla linfogranulomatosi intestinale. Certo è che, a meno che non contrastino con il concetto di una linfogranulomatosi enterica, gli altri sintomi generali (condizioni subbiettive, reperto ematico, temperatura) o locali (fenomeni gastrici ed intestinali), o non coesista il dubbio di una degenerazione amiloide dell'intestino (che qualche volta sopravvenne — Matthes, Bloch, Gamna — anche negli stadi terminali di quest'affezione), il sospetto della natura della malattia deve affacciarsi alla mente del medico ogni qualvolta esista una diarrea di questo tipo: diarrea, come dicevo, che sponta-

neamente o dopo le comuni terapie sintomatiche, sembra cedere il posto a periodi di stipsi (Eberstadt), ma che prima o poi riprende con i soliti caratteri e continua insensibile a tutti i sussidi terapeutici, così da ricordare quella della tireotossicosi basedovica.

La presenza di emorragie occulte è quasi la regola (Partsch): esse furono costantemente presenti nella nostra osservazione; altre volte la quantità di sangue emesso con le feci diventa più abbondante ed il materiale assume colorito diverso a seconda del punto dell'intestino nel quale ha luogo lo stillicidio ematico: in un caso di Schlagenhaufer, ad esempio, una melena continua ed ostinata perdurò fino all'exitus; altre volte (nei casi di esclusiva o prevalente compromissione del sigma o del retto) il sangue presenta un colorito rosso rutilante.

Frequente è il meteorismo (Terplan, Gamna, osservazione personale ecc.), e di solito l'addome di questi pazienti si presenta teso, duro, difficilmente esplorabile, per la tensione della parete e per il dolore prodotto dalle manovre palpatorie. Il grado di dolorabilità addominale (a parte processi peritonitici conseguenti a perforazione di ulcere granulomatose) è vario da caso a caso: da gradi spiccati di dolorabilità in alcuni casi (Gamna), ad una insensibilità assoluta (osservazione presente) tutte le condizioni intermedie possono riscontrarsi.

Rari sono i versamenti nel cavo addominale, a meno che non si voglia tener conto di quegli spandimenti trasudatizi conseguenti a fatti compressivi su territori venosi, o essudatizi per peritoniti da perforazioni circoscritte o diffuse.

In qualche caso sono presenti i comuni sintomi della stenosi intestinale (De Groot), o gastrica (Eberstadt), per sporgenza di masse linfogranulomatose nel lume intestinale, per fenomeni cicatriziali di fatti ulcerativi pregressi, per compressione intestinale da parte di masse linfogranulomatose situate in sezioni più alte del tratto gastro-enterico.

Nelle orine è frequente la normalità dei reperti: l'albumina e lo zucchero fanno di solito difetto, trovandosi per lo più aumentato l'urobilinogeno e l'indacano e presente la diazoreazione di Ehrlich (Schlagenhaufer, Terplan e Matthes).

Le turbe circolatorie (Schlagenhaufer), i disturbi respiratori che qualche volta (Urchs) si riscontrano nel decorso di una linfogranulomatosi gastro-intestinale, quando non dipendano dalla cachessia concomitante o da compressioni esercitate da ghiandole mediastiniche ingrossate, debbono essere ricondotti ad invasione delle pareti cardiache, o del parenchima polmonare per opera della stessa produzione granulomatosa: la loro esposizione non rientra pertanto nel dominio dell'argomento che stiamo trattando.

Poco rimane da dire circa la frequenza, il decorso, la diagnosi differenziale, la terapia della linfogranulomatosi intestinale.

Per la frequenza la malattia colpisce (Drope) nel 55 % individui tra il quarto ed il quinto decennio di vita; più rara (20 %), è la sua comparsa nel secondo e terzo decennio. Quasi eccezionale diventa (La Roy) nei primi dieci anni di vita, e dopo il sessantesimo anno di età. Circa il sesso preferito Drope e Fabian danno una maggiore morbilità per quello maschile; nei casi rife-

riti da Pape, al contrario, erano colpite esclusivamente donne nella media età ed in quella inoltrata; in qualche caso mancano dati circa il sesso dei pazienti.

Per il decorso abbiamo già visto come la durata dei singoli casi oscilli notevolmente. Da forme che conducono rapidamente a morte nel giro di poche settimane (forme ulcerose), ad altre che consentono una durata più lunga per una minore compromissione delle condizioni generali, esistono tutte le forme intermedie.

In genere il concetto prognostico per quanto grave ed inesorabile in tutti i casi, è alquanto diverso per le forme tumorali e per quelle che infiltrano, in modo diffuso, la parete intestinale (Terplan): decorso relativamente rapido hanno quelle forme che decorrono con sintomi addominali marcati (diarrea, vomiti, sangue macroscopico nelle feci) e che conducono in breve tempo a notevole scadimento delle condizioni generali, mentre le forme dovute ad uno o pochi infiltrati tumorali, consentono un giudizio meno severo per la durata della malattia, potendo concedere al paziente tregue e miglioramenti anche di lunga durata.

In alcuni casi tutto il dramma si è completato nel decorso di poche settimane (Terplan); in altri la durata fu di tre (un caso di Coronini), o di otto mesi (Cataldi) e perfino di un anno (Tschilow, Coronini), e di un anno e mezzo (Marcolongo). In genere la fine sopravviene per l'aggravarsi della sintomatologia gastro-intestinale (vomiti, inappetenza, emorragie), o dei sintomi generali (cachessia, anemia, febbre, — Gamna, Coronini, Tschilow —); altre volte sopravviene in modo inatteso e fulmineo per l'istituirsi di una perforazione (Coronini) talora recidivante (Sussig) seguita da peritonite circoscritta (Gamna) o diffusa (Drope, Terplan, Goedel), o per l'aggravarsi di una sintomatologia decorrente sotto le parvenze di un'affezione settica (Coronini), o di una malattia febbrile pseudo-tifosa (Weinberg).

In tema di diagnosi differenziale gli errori diagnostici sono pressochè costanti.

Nei casi con alte e durature elevazioni febbrili, con turbe in campo intestinale, l'idea di un tifo o di altra affezione ulcerativa dell'intestino (dissenteria) è molto verosimile, specialmente quando colpiscano persone già state affette da affezione ebertiana o già vaccinate, nelle quali le prove sierologiche risultino positive; nell'una e nell'altra affezione la febbre, la leucopenia, la positività della diazoreazione, il tumore splenico possono rendere la distinzione particolarmente delicata.

Più di frequente lo scambio diagnostico avviene con la tubercolosi dello stomaco o dell'intestino: abbiamo sopra riferito quali possano essere i criteri discriminativi. Altrettanto può dirsi per l'ulcera gastrica e per le forme tumorali dell'apparato digerente; contro queste potrebbero parlare il decorso e l'andamento febbrile se non fosse noto che anche nei tumori (specialmente in quelli tendenti alla ulcerazione) si possono osservare movimenti febbrili di varia entità, e che la febbre può mancare per tutto il decorso della linfogranulomatosi intestinale (osservazione presente). La presenza di un tumore ileo-cecale (Catsaras e Georgantas) può cagionare scambi diagnostici con le micosi, con la tubercolosi. La somiglianza del reperto ematico può nei primi tempi simulare una sepsi, dalla quale però in genere la distinzione è possi-

bile per la negatività dell'emocultura, per l'assenza di lesioni endocarditiche.

Scambi diagnostici con un semplice catarro gastro-enterico, o con una degenerazione amiloide delle pareti intestinali, son sempre possibili (Nowicki). Quando insieme alla compromissione intestinale, siano presenti lesioni ossee di tipo osteomielitico, la dolorabilità dello sterno, delle ossa lunghe, la coesistenza di una mielocitosi, possono produrre scambi diagnostici con le affezioni leucemiche e con l'anemia perniciosa. Talora irta di difficoltà è la distinzione dalle appendiciti con perforazione, dalle stenosi e invaginazioni intestinali, da quadri di ileo, e pressochè impossibile diventa lo scongiurare interventi operatori inutili e dannosi (Pissarewa, Kanner, Goedel, Nowicki, Groot, Heilmann-Hatri, ecc.).

Nè impossibile è lo scambio diagnostico con la cirrosi atrofica in quei casi ove esista contemporaneo versamento nel cavo addominale, e la disseminazione di focolai granulomatosi nel fegato, imprima alla sua superficie la caratteristica irregolarità. Anche il linfosarcoma entra nella diagnosi differenziale.

Qualche volta ci si dovette perfino limitare alla diagnosi generica di tumore dell'intestino, o non si pensò neppure ad un'affezione del tratto gastro-enterico (Drope).

Non starò ad insistere sui criteri discriminativi di fronte alle sindromi da insufficienza pancreatica, poichè, dopo quanto sopra ho riferito, in particolari condizioni, lo scambio diagnostico è pressochè inevitabile.

A delucidare il così arduo concetto diagnostico l'indagine radiografica poco può aiutare; essa può tutto al più (ove esista un grosso tumore o una stenosi — Eberstadt, Terplan, Wallesch, Steindl —) farci riconoscere un'affezione tumorale del tratto gastro-intestinale, ma in nessun caso può chiarire la vera natura dell'affezione. Qualche volta perfino l'esame istologico di linfoghiandole asportate è incapace a dissipare completamente i dubbi diagnostici: ciò specialmente negli stadi iniziali della malattia, ove si riscontra un semplice catarro dei seni senza alterazioni granulomatose tipiche (Ceelen-Rabinowitsch, Lubarsch ed altri).

Poco si può dire circa la terapia: la stessa prognosi infausta dimostra la fallacità dei diversi sussidi terapeutici: tutto si riduce a combattere la cachessia, il collasso circolatorio, ed a sostenere le condizioni generali di questi malati. Alquanto meno infausta sembra tuttavia la prognosi di quei casi che presentando una localizzazione circoscritta, sono giunti tempestivamente al tavolo operatorio, per errore diagnostico.

Miglioramenti notevoli dopo l'intervento (Froboese, Steindl), e perfino guarigioni sono registrati, per quanto non sempre sia facile poter dire se si tratti di una guarigione definitiva o soltanto di un miglioramento passeggero, dal momento che tregue più o meno lunghe possono osservarsi anche spontaneamente. Certo è che nella desolata prognosi di queste forme un tentativo di trattamento chirurgico può permettere un prolungamento non indifferente della vita, sempre, ben inteso, che la forma sia localizzata e non diffusa ad altre parti del tratto gastro-enterico, o ad altri organi (milza, fegato), nè vi siano segni di compromissione di regioni frequentemente colpite dal processo morboso (mediastino, come nel caso di Sternberg, adeno-

patie cervicali come nell'osservazione di Coronini), e infine che il paziente non sia ridotto a tale grado di cachessia da rendere inutile e fatale ogni intervento.

Per il resto la Roentgenterapia e le altre cure generali (arsenico, ecc.), conservano qui quelle stesse indicazioni che hanno nella linfogranulomatosi in genere.

Solo di sfuggita accennerò all'anatomia patologica ed alle questioni eziologiche della linfogranulomatosi intestinale.

La linfogranulomatosi gastro-intestinale non risparmia alcun tratto del canale digerente: più frequentemente sono colpiti lo stomaco e l'intestino tenue (65 %) contemporaneamente (Terplan, Schlagenhaufer, La Roy — caso I —, Weinberg); più di rado ammalano separatamente (Marcolongo, Drope, La Roy — caso II —, Eberstadt, Gamna, Omodei-Zorini ecc.). Il duodeno è colpito con minore frequenza; tuttavia la sua compartecipazione al processo morboso è ampiamente documentata: lo ritroviamo colpito insieme ad altre sezioni del tubo gastro-enterico nell'osservazione di Terplan, in quella di Partsch, in altre ancora. Del tutto recentemente il Chini ci ha segnalato un caso di linfogranuloma a sede esclusivamente duodenale.

Nel digiuno e nell'ileo le sezioni più alte e la regione della valvola di Bauino, sono colpite di preferenza tanto in forma di piccoli infiltrati, che di grossi tumori, o di processi ulcerativi che portano alla formazione di ampi difetti nella parete intestinale, con conseguente perforazione nel cavo addominale. Nel caso di Gamna la lesione era indovata prevalentemente nella parte alta del digiuno, dove erano anche presenti alterazioni ulcerative nelle osservazioni di Terplan, di Partsch, Josselin de Jong, Lange, Eberstadt. L'ileo partecipa al processo morboso in prevalenza con le sue sezioni più basse (Terplan, Partsch, Catsaras e Georgantas, Urchs, Nowicki).

Molto frequentemente sono colpiti il grosso intestino ed il retto (Omodei-Zorini, Terplan, Schlagenhaufer); nell'uno e nell'altro possono svilupparsi forme tumorali, lesioni ulcerative notevolmente estese (Terplan, Schlagenhaufer, Partsch), o lesioni tumorali ed ulcerative variamente associate (Schlagenhaufer, Partsch ecc.). Nè vengono risparmiate le prime parti del canale digerente anche se vengono colpite con minor frequenza: le fauci, la lingua, l'esofago. Nel caso di Terplan, ad esempio, accanto ad una ulcerazione della metà posteriore sinistra della lingua, esisteva una lesione della mucosa delle fauci di natura certamente linfogranulomatosa. In qualche caso le sole tonsille erano prevalentemente colpite dal processo morboso (Sternberg); in altri (Hirschfeld, Isaak) le lesioni gravavano di preferenza sull'esofago. Qualche volta la lesione non si limita a questo o quel tratto del canale digerente, diverse sezioni potendo essere nello stesso tempo compromesse (Schlagenhaufer, Terplan, Sussig, Dudits, Pissarewa, ecc.), o potendo l'affezione di pertinenza inizialmente dell'intestino, esorbitare dai confini del canale digerente, per estendersi ad altri organi (milza, fegato, ghiandole linfatiche come nei casi di Lichtenstein, Coronini, Schlagenhaufer, Weinberg, Hauck ecc.); qualche volta piccoli infiltrati si sono perfino trovati nella trachea, nei bronchi, nei polmoni.

Circa gli aspetti che il linfogranuloma del tratto digerente, e dell'intestino in particolar modo, può presentare, la classificazione ancor oggi mag-

giormente seguita è quella di Fraenkel che riconosce al linfogranuloma intestinale tre aspetti diversi, i quali in ultima analisi non rappresenterebbero (Dudits) che stadi di uno stesso processo morboso, poichè dalla disposizione a noduli tumorali, a quella di ispessimenti piatti rotondeggianti, all'altra infine di vere e proprie formazioni tumorali, si tratterebbe di semplici forme di passaggio. L'aspetto macroscopico del caso di nostra osservazione (nodulo tumorale sporgente nel lume intestinale) corrispondeva alla prima varietà distinta dal Fraenkel. Le altre due forme (ispessimento piatto rotondeggiante, infiltrazione diffusa della parete dell'intestino) mostrano particolare tendenza alla formazione di ulceri. Sono le forme che ricorrono più di frequente nelle diverse citazioni degli autori, mentre la forma tumorale (casi di Drope e di Sternberg — forme gastriche —, di Eberstadt, De Groot, Partsch, Catsaras e Georgantas, Nowicki, Pamperl-Terplan, Josselin de Jong — forme digiunali, dell'ileo e del tratto ileo-cecale —, caso di osservazione personale) ricorrerebbe in modo molto meno frequente.

Da ultimo ricorderò le forme caratterizzate da ispessimento notevole delle pieghe della mucosa gastrica o intestinale, che dal lato macroscopico rivestono un aspetto simile a circonvoluzioni cerebrali (Schlagenhaufer, Froboese, Nowicki, Dudits): sono queste le forme che già per l'aspetto macroscopico possono indirizzare verso la diagnosi di linfogranulomatosi.

Per il reperto istologico e le questioni eziologiche della forma intestinale della linfogranulomatosi non è necessario spendere troppe parole. Esse si riassumono in quelle stesse nozioni che si hanno, o meglio si discutono ancora, in tema di linfogranulomatosi in genere. Solo ricorderò che qualche autore in base alla esclusiva localizzazione intestinale della linfogranulomatosi, ha voluto vedere in questo tratto una delle porte di ingresso del supposto virus specifico dell'affezione. Se e fino a qual punto debba essere accettata una tale concezione è cosa che esula da questa trattazione: ci si dovrebbe dilungare nel riportare pareri e discussioni, i quali per essere in aperto contrasto, gli uni con gli altri, non sono in grado di dirci l'ultima parola in proposito. Fino ad oggi la questione eziologica della linfogranulomatosi intestinale ripete le stesse deficienze della questione eziologica della linfogranulomatosi in genere: ogni ulteriore discussione non è in grado di modificare i termini entro i quali è ancor oggi posto il problema.

RIASSUNTO.

Partendo dalla osservazione di un caso di linfogranuloma a sede esclusivamente intestinale, corredato dal reperto autoptico, l'A. discute, sulla scorta della sintomatologia presentata dal caso di sua osservazione, il valore diagnostico che spetta ad ognuno di quei segni che possono comparire nel decorso della linfogranulomatosi in genere, di quella intestinale in ispecie.

Nella grande mutevolezza della sintomatologia clinica, viene posto nel giusto risalto qualche sintomo (diarrea digiunale, sue oscillazioni e patogenesi) che (in accordo con quanto si trova citato nella letteratura) può essere in grado di indirizzare il concetto diagnostico verso la vera natura della malattia.

L'A. parla da ultimo del decorso, della prognosi, della diagnosi differenziale della linfogranulomatosi intestinale.

Pervenuto in Redazione il 15 giugno 1938-XVI.

BIBLIOGRAFIA.

CORONINI C. *Ueber das Paltauf-Sternberg'sche Lymphogranuloma.* Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie. Bd. 80, a. 1928, S. 405.
DUDITS ANDOR. *Ueber Lyphogranulomatose des Magen-und Darmtraktes.* Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie. Band. 92, 1933-34, S. 59.
FROBOESE C. *Bemerkungen an der Hand eines Falles von Lymphogranulom des Magens.* Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie. Band. 77, a. 1927, S. 363.
DROPE HELMUT. *Zur Kenntniss der Lymphogranulomatose des Verdauungsschlauches.* Virchow's Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie. Band. 259, a. 1926, S. 147.
MARCOLONGO FERNANDO. *Linfogranuloma maligno a forma gastrica.* Haematologica Archivio, 1935, vol. XVI, fascicolo 9, pag. 811.
OMODEI ZORINI A. *Linfogranuloma maligno primitivo dell'intestino.* Haematologica Archivio, a. 1926, vol. VII, fasc. V, pag. 385.
CHINI VIRGILIO. *Linfogranuloma maligno a forma esclusivamente duodenale.* Il Policlinico, Sezione Medica, 1937, fasc. II, pag. 65.
URCHS OSWALD. *Beitrag zur Kasuistik der Lymphogranulomatose.* Virchow's Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie, a. 1923, Bd. 244, S. 276.
DALLA VOLTA A. e PATRIZI C. *Linfogranulomatosi maligna.* Edizione Vallardi, Milano, 1929.
SCHLAGENHAUFER FRIEDRICH. *Beiträge zur pathologischen Anatomie der Granulomatosis des Magens-Darmtrakts.* Virchow's Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie, a. 1920, Band. 227, S. 74.
GAMMA CARLO. *Linfogranuloma primitivo dell'intestino.* Archivio per le Scienze Mediche, a. 1919, vol. 42, pag. 232
RUSSEL B. R. G. *Drei bemerkenswerte Fälle von Lymphogranulomatose.* Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie. Band. 58, a. 1914, S. 516.
PARTSCH FRITZ. *Beitrag zur Lymphogranulomatosis intestinalis.* Virchow's Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie. Bd. 230, a. 1921, S. 131.
CATSARAS J. und GEORGANTAS B. *Ueber einen Fall von lokalisierten Hodgkinschen Granulom der Ileozökalklappe.* Virchow's Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie. Bd. 216, a. 1914, S. 107.
TERPLAN K. *Ueber die intestinale Form der Lymphogranulomatose.* Virchow's Archiv. für pathologische Anatomie und Physiologie. Bd. 237, a. 1922, S. 241.
EBERSTADT F. *Ueber einen Fall von isoliertem malignem Granulom des Dünndarms und der mesenterialen Lymphdrüsen.* Frankfurter Zeitschrift für Pathologie. Bd. 15, a. 1914, S. 79.
NOWICKI W. *Zur pathologischen Anatomie der isolierten Darmlymphogranulomatose.* Virchow's Arch. für pathologische Anatomie und Physiologie. Bd. 279, a. 1931, S. 146.
TERPLAN K. und MARIA MITTELBACH. *Beiträge zur Lymphogranulomatose und zur anderen eigenartigen, verallgemeinerten Granulomen der Lymphknoten.* Virchow's Archiv. für pathologische Anatomie und Physiologie. Bd. 271, a. 1929, S. 759.
GOEDEL A. *Zur Kenntniss des primären, isolierten Darmlymphogranuloms.* Wiener klinische Wochenschrift, a. 1929, n. 14, pag. 426.
SINGER GUSTAV. *Zur Pathogenese und Klinik des Duodenalgeschwürs.* Wiener klinische Wochenscrift, a. 1921, S. 43, fasc. 5.
STERNBERG CARL. *Die Lymphogranulomatose.* Klinische Wochenschrift, a. 1925, S. 529.
CATALDI GIOVANNI. *Considerazioni cliniche ed anatomo-patologiche sopra uno speciale caso di malattia di Paltauf-Sternberg a tipo blastomatoso.* La Clinica Medica Italiana, a. 1933, fasc. 3, pag. 279.
WEINBERG. Zeitschrift für klinische Medizin. Bd 85, S. 99.
KRAUS e LUBARSCH. Münchener medizinische Wochenschrift, a. 1918.

Roma, 1939 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier. C. FRUGONI, dir - A POZZI, resp.

Anno XLVI Roma, 1° Febbraio 1939 - XVII Num. 2

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Istituto di Clinica Medica Generale della R. Università di Roma.
Direttore: Prof. Cesare Frugoni.

Studio clinico e radiologico della giardiasi.

Dott. P. De Muro, docente - Dott. R. Impallomeni, radiologo.

Da una lettera di Leewenhoek del 1681, con la quale questo Autore annunciava alla Società Reale di Medicina la scoperta nelle sue feci della Giardia (Dierkerns), risulta chiaro che egli era affetto da una lieve enterocolite giardiasica. Anche Lambl nel 1859 trovò la giardia nelle feci di un bambino affetto da enterocolite e la stessa malattia presentava quella contadina lombarda nelle cui deiezioni Grassi descrisse, sotto il nome di *Megastoma entericum*, la *Giardia intestinalis*.

Ebbene, nonostante ciò, la Giardia veniva considerata come un innocuo commensale. Per lunghi anni questo modo di vedere venne condiviso dalla maggior parte dei ricercatori, tanto che nel passato lo studio della *Giardia intestinalis* faceva parte del patrimonio intellettuale dei naturalisti più che dei medici. Coll'andare del tempo i vari autori si divisero, per così dire, in tre gruppi: il primo comprendeva quelli che negavano categoricamente alla Giardia ogni azione patogena; al secondo appartenevano gli altri che, con la stessa sicurezza, ne sostenevano la patogenicità; al terzo facevano parte i titubanti, gli indecisi i quali pensavano che non avevano, a loro modo di vedere, dati sufficienti per negare o sostenere il potere patogeno della Giardia.

La disparità di queste opinioni risiede sopratutto nel fatto che la Giardia, qualche volta, non esercita nessuna azione patogena. Essa è stata, infatti, trovata in individui che per mancanza di fenomeni morbosi non

avevano nozione della loro parassitosi. A proposito di tali portatori sani, Marcel Labbè scrive: « Ce serait manquer de sens critique que d'attribuer exclusivement aux parasites réncontrés dans les selles l'origine des afections du tube digestive. Mais il n'est pas exact non plus de denier aux parasites intestinaux toute valeur pathogène parce qu'on peut les recontrer dans l'intestin des sujets sains ».

Questa questione è già superata nel campo batteriologico e non vi è nessuna ragione a sostenerla nel campo parassitologico. Il Murri, parlando della febbre tifoidea, ebbe a scrivere, un paio d'anni dopo la scoperta eziologica, che « il bacillo di Eberth può essere tutto o niente; è tutto perchè senza di esso non si dà la malattia; è niente perchè con esso si può essere in salute perfetta ». È più che chiaro, in questo periodo del clinico bolognese, il riconoscimento dei portatori sani. Ebbene nessuno vorrà e potrà per questo mettere in dubbio l'azione patogena del bacillo del tifo. È noto poi che il colibacillo, da semplice saprofita inoffensivo, può diventare non di rado patogeno e produrre nell'uomo e negli animali i quadri morbosi più diversi: dalla setticemia all'ittero catarrale, dalla pielonefrite all'endocardite settica, dall'enterite delle vacche all'ittero epidemico dei cani. Per quanto riguarda i portatori sani di protozoi bisogna ricordare che il Martini già nel 1908 sosteneva che vi possono essere individui sani con cisti di *Entamoeba histolytica* nelle loro deiezioni. Walker e Sellards nel 1913 infettarono sperimentalmente con l'*E. histolytica* 18 prigionieri delle Filippine e soltanto in 4 (22,2 %) si sviluppò una sindrome dissenterica, mentre gli altri 14 (77,8 %) rimasero in perfette condizioni di salute nonostante che l'analisi coprologica risultasse positiva per questo parassita.

Wenyon e O'Connor nel 1914 confermarono nei gatti le osservazioni di Walker e Sellards. Recentemente autori inglesi hanno dimostrato che le scimmie infettate con forme vegetative di *E. histolytica* si comportano in maniera diversa. In alcune si sviluppa una sindrome dissenterica acuta, in altre una diarrea banale ed in parecchie infine non si ha il minimo sintoma, pur presentando nel loro intestino forme vegetative del parassita in parola. Nessuno penserà per questo a mettere in dubbio il potere patogene dell'*E. histolytica*.

Lo stesso fatto si ha anche nella Giardiasi. La *Giardia intestinalis* accanto a forme gravi di enterocolite cronica, può causare una semplice endocolite e talvolta comportarsi come una saprofita. Il perchè di questo fatto non è facile spiegarlo. Più che il numero dei parassiti, come sostiene Labbé, il dismicrobismo intestinale causato dalla presenza della Giardia e forse l'esistenza di specie più o meno virulente, potrebbero avere la loro importanza. Qualche autore respinge a priori quest'ultima ipotesi basandosi sulla morfologia sempre uguale della *Giardia intestinalis*. Cio non è assolutamente giustificato.

Vi sono parassiti che pur presentando gli stessi caratteri morfologici, differiscono enormemente dal punto di vista biologico. L'*Ascaris lumbricoides* e l'*Ascaris suum*, per es. sono morfologicamente eguali, però dalle ricerche di Payne, Ackert, Harmann, Schwackz risulta che i giovani maiali non riescono ad infestarsi con la specie umana e lo stesso avviene nell'uomo impiegando uova mature di ascaridi di origine suina.

È indubitato ormai che la maggior parte dei medici, considera la Giardia come un parassita patogeno. Lo scetticismo di Döflein, di Dobell, di O'Connor, di Larmour di Levina, è scomparso sotto la luce dei nuovi fatti che la

grande guerra ha apportato nello studio della Giardiasi. A dire il vero la guerra non ha creato questa malattia, tutto al più l'ha valorizzata, mettendo in evidenza e probabilmente esaltandone il potere patogeno della *Giardia intestinalis*.

L'epidemia dissenterica dei Dardanelli, durante la quale Kennedy e Rosewarne descrissero nel 1916 circa 200 casi di Giardiasi pura, quella della Fiandra e della Mesopotamia stanno a dimostrare, anche di più, quale virulenza può acquistare la *Giardia intestinalis*.

Vi sono dei dati clinici, anatomo-patologici e sperimentali che convalidano il potere patogeno di questo flagellato.

Li esporremo succintamente.

Argomenti Clinici.

Tralasciando il caso di Leewenhoeck, abbiamo visto che Lambl (1859) e Grassi (1881), i primi che si occuparono dettagliatamente della *Giardia intestinalis*, trovarono questo flagellato in due casi di enterocolite. Salomon, 8 anni dopo il lavoro di Grassi, riportò un caso di enterocolite cronica con numerose giardie nelle feci. Perroncito nel 1902 studiò la giardiasi dei topi e dell'uomo e notò che in quest'ultimo la presenza del parassita si accompagnava spesso a disturbi intestinali. Castellani nel 1905 osservò al Borella Convict Hospital di Colombo un caso di diarrea cronica nelle cui feci, ricche di muco e prive di sangue, abbondavano le giardie. Egli credeva che tali flagellati potessero causare disturbi diarroici quando fossero assai numerosi. Mathis, 5 anni dopo, descrisse un caso di giardiasi intestinale, in un bambino di tre anni, con numerose scariche muco-sanguinolente. Fairise e Jacquot nel 1913 riportarono un caso grave di giardiasi intestinale ad esito letale. Nello stesso anno Mello-Leitao, studiando la dissenteria infantile, riportò 32 casi di flagellosi pura (Giardia e Trichomonas). La dissenteria da flagellati, secondo questo autore, è più frequente alla fine dell'estate ed all'inizio dell'autunno e, spesso, è preceduta da uno stato subfebbrile. Le scariche, che possono raggiungere il numero di 20 in una giornata contengono pochissimo sangue e molto muco. Clinicamente è difficile la diagnosi differenziale con le altre forme dissenteriche.

Un anno dopo Mayer descrisse un caso di dissenteria giardiasica in un adulto. Fino a questo periodo prebellico la patogenicità della *Giardia intestinalis* era molto discussa e la sua presenza in feci diarroiche veniva considerata quasi una semplice coincidenza. Scoppiata la grande guerra la casistica si moltiplicò ed i numerosi ed interessanti lavori su questo argomento apportarono dei dati indiscutibili sull'azione patogena della *Giardia intestinalis*. Kennedy e Rosewarne nel 1916 osservarono a Gallipoli 12 casi di dissenteria giardiasica con scariche muco-sanguinolente e dolori addominali. Nello stesso anno questi autori, durante la pandemia dissenterica dei Dardanelli, riportarono, come già abbiamo accennato, circa 200 casi di dissenteria con numerose giardie nelle feci; negativi risultarono gli esami batteriologici, sierologici e parassitologici per gli altri agenti dissenterigeni. Osservazioni analoghe fecero Goiffon e Roux sul fronte delle Fiandre, Mac Adam e Kellan in Mesopotamia, Sangiorgi in Albania.

Risale allo stesso periodo il lavoro di Smith e Matthews, i quali osservarono in Inghilterra 2 casi di enterocolite cronica giardiasica. Quasi contemporaneamente agli autori inglesi, il Sangiorgi riferì il caso di un soldato con sindrome dissenteriforme. Le ricerche di laboratorio furono posi-

tive soltanto per la giardia cui l'A. giustamente attribuisce la eziologia della forma. Woodcock e Penfold nello stesso anno trovarono in 384 enterocoliti, 22 casi di giardiasi in persone che provenivano sia da zone di guerra sia da paesi caldi. Nel 1917 Luger descrisse un caso di dissenteria in un soldato di 40 anni, il quale presentava numerose scariche muco-sanguinolente e tenesmo. L'analisi coprologica diede solo forme vegetative di *G. intestinalis*. A qualche mese di distanza dal lavoro di Luger. Il Vallardi pubblicò nella Riforma Medica 4 casi di dissenteria da protozoi; 3 con reperto coprologico di *E. histolytica*, 1 di *Giardia intestinalis*. Quest'ultimo, a distanza di qualche mese, presentò due episodi acuti dissenterici con anoressia, vomito, diarrea muco-sanguinolenta, stato subfebbrile e dimagramento.

Nello stesso anno Sangiorgi all'ospedale di Venezia osservò 5 casi di giardiasi intestinale. La dissenteria giardiasica, scrive questo autore, non ha una individualità clinica propria; talora vi sono fatti diarroici lievi, talora una vera dissenteria grave, ricorrente e persistente con scariche mucosanguinolente e, non di rado, febbre. Durante la crisi si notano nelle feci numerose cellule epiteliali, ciò che sta a dimostrare una lesione meccanica della mucosa dovuta al fissarsi dei flagellati mediante il loro peristoma, come osservarono Grassi e Schewiakoff.

Cade e Hollande nel 1918 descrissero 11 casi di enterocolite cronica da giardia, resistenti a qualsiasi trattamento.

Un anno dopo Mantovani riportò due casi di dissenteria giardiasica grave con 40 scariche quotidiane. Forme simili vennero descritte nello stesso periodo da Pires tra le truppe portoghesi accampate in vicinanza del Nyanza.

Contemporaneamente all'autore italiano, Schilling, in Turchia, ebbe ad osservare un caso di giardiasi che simulava clinicamente il colera. Gli esami di laboratorio diedero numerose forme vegetative di *Giardia intestinalis* nelle feci; negative furono le ricerche per il vibrione colerico e per gli altri agenti disenterigeni. Finita la guerra, che trasformò in cosmopolite ed autoctone sotto i nostri climi, molte malattie considerate in passato strettamente tropicali, le ricerche sulla giardiasi si intensificarono specie in Europa. Labbé nel 1919 osservò a Parigi 8 casi di enterocolite, in 5 dei quali le prove di laboratorio diedero soltanto *Giardia intestinalis* che l'Autore ritiene responsabile della malattia. Dallo studio di questi casi il Labbé traccia a grandi linee il quadro clinico della giardiasi intestinale.

Fino a questo periodo i vari AA. consideravano la giardiasi quasi come sinonimo di enterocolite. Deschiens infatti sosteneva che la *Giardia intestinalis* viveva soltanto nel cieco e nell'ultima porzione del tenue e talvolta, secondo Döflein e Lavier, nel grosso intestino.

Il problema dell'habitat di questo parassita venne risolto dal sondaggio duodenale e dalla prova di Meltzer-Lyon.

Fu nel 1917 che il fisiologo americano Meltzer ottenne, con istillazioni di solfato di magnesio al 25 % nella seconda porzione del duodeno, le 3 bili: A - B - C. Il Lyon applicò questa prova nell'uomo e notò, per primo, nel succo duodenale estratto con sondaggio, forme vegetative di *Giardia intestinalis*, Un anno dopo, nel 1921, Boyd col sondaggio duodenale di un tifoso, che egli fece per vedere se fosse portatore di bacilli, notò nella bile B e nel succo duodenale numerosi flagellati. Boeck in Guinea, Damade in Francia, Simon e Mac Gill in America, confermarono le ricerche di Lyon. Entrato il sondaggio nella pratica clinica, la presenza della giardia nel succo estratto col sondino di Einhorn, fu constatata da numerosi medici.

Diversi autori italiani, americani, francesi, tedeschi con osservazioni cliniche e con ricerche di laboratorio hanno dimostrato che la giardia, accanto ad una enterocolite può produrre una duodenite con colecistite e talvolta lesioni di una certa entità nel parenchima epatico.

A dire il vero non tutti condividono questo modo di vedere, molti anzi lo respingono a priori, ma di questa disparità di opinioni discuteremo in seguito.

Nel 1923 Felsenreich e Sakte a Vienna, Loeber a Monaco Kantor a New-York, notarono negli epato-pazienti numerose giardie nella bile B.

Nello stesso tempo Westphal e Georgi pubblicarono il primo caso di colecistite sottoposto all'intervento chirurgico. La colecistectomia dimostrò nella cistifellea abbondanti flagellati. Questo fatto, che permise di individualizzare la colecistite giardiasica apportando dati, che diremo quasi indiscutibili, sull'esistenza di questa forma, fece sorgere una rigogliosa fioritura di studi su questo argomento.

Rehren in Germania osservò nel 1924 un caso di giardiasi con sindrome clinica di colecistite e reperto di numerose forme vegetative di giardia nel liquido di sondaggio dopo la prova di Meltzer-Lyon.

Una anno dopo Georgi e Westphal ritornarono sull'argomento e notarono, basandosi su una buona statistica, che nelle epatiti e colecistiti è particolarmente frequente la *Giardia intestinalis*, tanto da far ritenere probabile che esista una correlazione fra questa malattia ed il flagellato.

In Francia nel 1925 Labbé, Nepveux e Gavrila, riportarono 7 casi di colecistite giardiasica. Nello stesso anno Carnot, Liber-Gaelinger riferirono di due malati di colecistite con Giardia nella bile B. Questi autori dalle loro osservazioni conclusero che la *Giardia intestinalis* deve essere considerata come l'agente eziologico di molte colecistiti.

Winkeler nel 1926, dopo aver accennato alla duodenite giardiasica, riportò un caso di colecistite con giardie nella bile B.

Nel 1927 Pietra e Allodi studiarono nella clinica medica di Torino 11 casi di colecistite con manifestazioni cliniche varie nei quali il sondaggio duodenale alla prova di Meltzer-Lyon diede soltanto forme vegetative di *Giardia intestinalis*.

Casi simili vennero descritti da Schill (1928), da Pappalardo (1929), da Morel (1929), da Smirnoff Ludmila (1929), da Morenas (1930), da Madinaveitia (1930), da Cain (1930), da Mathias (1930), da Heubner (1931), da Meerssemann e Tricault (1931), da Goia e Halitza (1931), da Pietra (1932), da Goia e Gravila (1934), da De Muro e Pozzi (1935) da Royall M. Calder e Rigdon (1935), da Gaelinger (1938).

Per quanto riguarda l'enterocolite giardiasica un notevole contributo apportarono a questo argomento, i lavori di Penso, di Amosan, di Cade e Lepine, di Mujgrave, di Chantriot, di Gioseffi e Comby.

Altri autori (Labbè, Silvestrini, Garret, Vanni, Garin e Forti) per spiegare gli stati anemici gravi, fino al tipo pernicioso, riscontrati in soggetti con enterocolite giardiasica, ammettono un'azione tossica di questo flagellato, dipendente o dall'assorbimento di veleni derivati dal disfacimento di parassiti morti o dall'azione di una tossina secreta del parassita stesso e che secondo Hervè, agirebbe come un virus filtrabile.

Argomenti sperimentali.

Lo studio della giardiasi, iniziato si può dire con Grassi, ebbe il suffragio delle prime prove sperimentali con i lavori di Perroncito, di Stiler e di Sarto-

rana i quali condussero le loro esperienze rispettivamente sui conigli, sulle cavie e sul cane.

Fantham e Porter nel 1916 riuscirono ad infettare con giardie prelevate dai casi di dissenteria delle Fiandre e di Gallipoli, gatti e topi. Sottoposti per un mese ad un quotidiano esame di feci, per escludere così una probabile infezione spontanea, questi animali venivano alimentati con materiale parassitato diluito nel latte.

La maggior parte di essi morirono con disturbi dissenteriformi.

I gatti tra il 6° ed il 53° giorno ed i topi tra il 7° ed il 76° giorno.

Alla autopsia furono trovate le seguenti alterazioni: erosioni multiple della mucosa del tenue e del colon ed ingorgo dei vasi dello stomaco e dell'intestino.

Secondo Horowitz, Gautet e Terrial queste esperienze non risolverebbero il problema della patogenicità della giardia, poichè, oltre ai flagellati si inoculano negli animali da laboratorio funghi, sostanze chimiche e germi diversi. Per ovviare a ciò il Deschiens nel 1921, dopo aver fatta l'analisi coprologica accurata di parecchi casi di giardiasi, infettò sia per via rettale che per os, un gruppo di animali da laboratorio con feci ricche di flagellati, mentre ad un secondo gruppo, che serviva di controllo, inoculò delle feci prive di giardie ma con gli stessi caratteri fisico-chimici e con la stessa flora di quelle parassitate.

Nei gatti l'A. francese ebbe ad osservare l'esito letale nel 73 % dei casi.

La morte fu causata da una grave sindrome dissenteriforme. Nei controlli invece nessun disturbo. È perciò ingiustificato affermare che la giardia rappresenti soltanto un semplice epifenomeno e non la causa vera della sindrome morbosa.

Anche nei topi le ricerche sperimentali del Deschiens risultarono positive.

In un gruppo di topi inoculati con deiezioni umane parassitate, questo A. ebbe i seguenti risultati:

9 su 10 degli animali si infettarono;
8 su 10 presentarono dei disturbi diarroici;
6 su 10 una sindrome dissenteriforme letale.

Da queste ed altre ricerche similari, che per brevità sorvoliamo, appare chiaro il potere patogeno sperimentale della *Giardia intestinalis*. L'esperimento serve di controllo alla clinica.

Argomenti anatomo-patologici.

Scarse, ma dimostrative, sono le osservazioni anatomo-patologiche sulla giardiasi umana. Questo dipende dal fatto che, eccezionalmente, la malattia in parola presenta una prognosi infausta.

Le prime osservazioni su questo argomento risalgono al 1913. Furono gli autori francesi Fairese e Jacquot che pubblicarono un caso di giardiasi in cui la morte era avvenuta durante un intervento chirurgico.

Si trattava di un vecchio coloniale che da 12 anni era affetto da una grave enterocolite. Al tavolo anatomico l'intestino tenue era poco alterato se si eccettuava la sua ultima porzione ove, oltre ad una disepitelizzazione più o meno accentuata, erano visibili qua e là delle piccole ulcerazioni superficiali. Il cieco ed il colon con pareti un po' tumefatte ed iperemiche, presentavano il loro rivestimento mucoso disseminato di numerose ulcerazioni: alcune superficiali, rotonde, piccole; altre ampie a contorno policiclico. Le prime avevano i bordi

un po' scollati e nel fondo era visibile uno strato necrobiotico ed in via di disgregazione; le seconde, che sembravano essersi formate per la confluenza delle piccole lesioni ulcerative, avevano i margini scollati fluttuanti, irregolari ed il fondo costituito dalla sottomucosa infiammata ed ipertrofica. Sui bordi e nel fondo delle ulcere, gli autori francesi trovarono numerose giardie sia nella loro forma vegetativa che cistica. Anche nell'appendice erano dimostrabili i flagellati ed una necrosi superficiale della mucosa con notevole ispessimento infiammatorio della sottomucosa.

Un caso di appendicite, probabilmente giardiasica, fu descritto durante la guerra da Savignac e Goiffon. Subito dopo l'intervento, questi autori notarono, accanto alle note alterazioni di un processo infiammatorio cronico, numerose forme vegetative di giardia negli spazi intervillosi.

Casi simili vennero descritti da Mazza. Questo A. nel 1930 su circa 400 casi di appendicite sottoposti all'intervento chirurgico, notò che 18 casi presentavano un reperto parassitario ricchissimo.

Per quanto riguarda l'anatomia patologica della colecistite giardiasica, le prime osservazioni risalgono a Westphal e Georgi. Seguirono quelle di Smithies, di Royal e Rigdon.

Westphal e Georgi nel 1923 in un caso di giardiasi con sindrome clinica di colecistite, osservarono, dopo la colecistectomia, che le pareti della cistifellea erano ispessite ed iperemiche. All'esame istologico lo strato muscolare si presentava ispessito e la mucosa desquamata. Nella bile, ricca di muco, abbondavano le giardie.

Quasi analoghe sono le osservazioni degli altri autori su menzionati.

È da notare inoltre che le alterazioni anatomo-patologiche riscontrate sugli animali infettati con *Giardia intestinalis* convalidano le osservazioni fatte sull'uomo. Gli studi rettoscopici, hanno poi portato un notevole contributo allo studio della giardiasi intestinale.

In un caso di rettocolite ulcerosa capitato, l'anno scorso, sotto la nostra osservazione, riuscimmo a prelevare col rettoscopio, dal fondo e dai margini delle ulcerazioni, la *Giardia intestinalis*.

Così l'evidente correlazione fra sintomatologia clinica e presenza della giardia nelle feci, le ricerche sperimentali ed il reperto di alterazioni anatomo-patologiche, concorrono a costruire il quadro morboso della giardiasi la quale, in questi ultimi anni, ha acquistato una grande importanza nelle affezioni dell'apparato digerente.

Quadro clinico della giardiasi.

Basandoci sulla nostra casistica che comprende 45 casi di giardiasi, in 15 dei quali ci fu possibile praticare un'indagine radiologica accurata, possiamo definire il quadro clinico di questa flagellosi.

Essa si presenta in 3 forme cliniche diverse:

1) enterocolite;
2) rettocolite;
3) sindrome entero-epato-biliare.

Quasi eccezionali ci sembrano le coliti segmentarie e gli stati anemici perniciosiformi descritti da Garin, Garret e Vanni.

Enterocolite giardiasica.

Dei 45 casi di giardiasi 28, ossia il 62,2 %, presentavano una enterocolite. L'esordio della malattia fu subdolo, fatta eccezione di due casi, due militari

reduci dall'Africa Orientale, nei quali si ebbe un episodio iniziale dissenterico.

Nei nostri climi l'enterocolite giardiasica suole svilupparsi, per lo più, in forma primitivamente cronica, cioè tale fin dall'inizio.

Secondo Labbé questo fatto costituirebbe un carattere importante per la diagnosi differenziale con la forma amebica. Dato però il grandissimo polimorfismo clinico che l'amebiasi presenta nei climi temperati, non è possibile distinguere dall'esordio queste due forme.

Anche l'opinione di Dopter, il quale sostiene che la maggior parte degli enterocolitici o diarroici cronici debbano considerarsi giardiasici, non ci sembra giustificata. L'enterocolite giardiasica, come giustamente fa notare Penso, ha, sul principio, una fenomenologia scarsa. È l'anormalità delle deiezioni il sintoma principale su cui il paziente richiama all'inizio l'attenzione del medico. Si tratta di periodi più o meno lunghi con due o più scariche diarroiche o poltacee al giorno, alternati da periodi con alvo regolare o stitico. Le feci che rassomigliano alla bovina, sono giallo-brune con sfumature grigio perla per la grande abbondanza di muco. Hanno un odore fetido ed una reazione alcalina. Per lo più manca il sangue; qualche rara volta la reazione di Weber è positiva.

All'esame microscopico si notano, spesso raggruppate ad isolotti, numerose fibre muscolari ad angoli acuti e con striature ben conservate. Questo fatto può deporre sia per un transito accelerato del tenue, sia, ciò che è più probabile, per una lieve insufficienza pancreatica. Quasi sempre poi vi è grande abbondanza di cellulosa digeribile ed amido, indice di un disturbo della funzione del colon, specialmente della sua attività motoria. La digestione dei grassi è, in genere, poco alterata. Meno frequente è la sindrome coprologica fermentativa. Le scariche si hanno in genere la mattina; di rado nel pomeriggio. Spesso questi disturbi si accentuano col sopravvenire della primavera e dell'estate per diminuire di intensità nell'autunno e nell'inverno.

In tre dei nostri pazienti, quasi periodicamente, durante i mesi caldi, si aveva una sindrome dissenteriforme.

Coll'andar del tempo, all'irregolarità dell'alvo si associano delle leggere crisi dolorose, ora diffuse a tutto l'addome, ora localizzate alla regione cecocolica, al colon trasverso ed agli angoli colici, specie il destro. A lungo andare lo stato generale viene ad essere compromesso. Anzi, secondo Dalsace, l'evoluzione a *poussées* successive e la discordanza tra l'entità della sintomatologia generale e manifestazioni locali, di poco conto, costituirebbero una particolarità clinica propria dell'enterocolite giardiasica. In qualche caso, infatti, noi abbiamo osservato che, accanto ad una lieve dolia, più o meno localizzata ad un tratto del colon vi era profonda astenia, associata ad uno stato subfebbrile che scomparve con l'eliminazione del parassita. Queste forme febbrili dell'enterocolite giardiasica, simulanti talora una lesione tubercolare ed una infezione delle vie urinarie o biliari, sono rare.

Molto più frequenti sono i casi nei quali domina una astenia più o meno profonda con un pallore discreto della cute e delle mucose visibili, espressione di una lieve anemia ipocromica senza leucocitosi e talvolta con lieve eosinofilia.

Accanto a questi sintomi principali, irregolarità dell'alvo, astenia e lieve anemia, esistono dei sintomi che possiamo definire secondari. La lingua è un po' arrossata e spesso coperta di una patina biancastra, l'alito è fetido, l'appetito scarso, di rado capriccioso. La digestione, lenta e laboriosa, si accompagna talvolta a leggeri crampi allo stomaco ed a spiccato meteorismo. L'e-

same del chimismo gastrico dimostra, per lo più, una ipocloridria. Sette dei nostri enterocolitici (2 uomini e 5 donne), presentavano dei disturbi nervosi che si esacerbavano col riacutizzarsi dei fatti intestinali. Consistevano in una astenia più o meno profonda, in svogliatezza al lavoro, specie intellettuale, in facile irritabilità e sonnolenza subito dopo i pasti. Mostravano inoltre, per ogni manifestazione dell'attività fisica e psichica, un'apatia che li irritava e li rendeva pessimisti sul loro avvenire. Si lamentavano spesso di leggere crisi cefalalgiche e vertiginose e di contrazioni fascicolari dei muscoli superficiali della faccia o degli estensori degli arti. L'appetito sessuale era diminuito.

Questa fenomenologia che, erroneamente, viene considerata di origine neuropatica, donde l'interpretazione dei disturbi intestinali come secondari, costituiscono la sindrome neuropsicoastenica di Hesnard, così facile a riscontrarsi nelle coliti a tipo putrefattivo.

Nei nostri casi non abbiamo avuto occasione di osservare vere e proprie complicazioni. I casi descritti da Goia e Gravila seguiti da perforazione intestinale, quello di Giraud con irregolarità extrasistoliche e quello di Cade, Marénas e Grivet, con un marcato iposurrenalismo, appartengono alla rarità. Anche la facies pseudo-tubercolare giardiasica sulla quale tanto insiste Chantriot, non ha nulla di caratteristico. In due casi invece, con reperto parassitario abbondantissimo, notammo un notevole decadimento delle condizioni generali, quasi un vero stato cachettico, tanto da sospettare una neoplasia intestinale.

Più che le tossine della giardia di cui ben poco conosciamo, ci sembra più logico pensare che il profondo decadimento sia, in questi casi, in relazione al modo di vivere del parassita, il quale, attaccato all'epitelio della mucosa dell'intestino, si nutre delle sostanze già dializzate dalla mucosa stessa.

Rettocolite giardiasica.

Gli studi rettoscopici hanno portato, in questi ultimi anni, un contributo notevole allo studio delle rettocoliti.

Lasciando da parte le forme dipendenti da cause meccaniche (corpi estranei, stipsi, abuso di clisteri, ecc.) e quelle di origine infettive (lues, tbc., infezione neisseriana, ecc.), abbiamo un gruppo ancora non ben definito in cui la eziologia è data da parassiti intestinali.

Già note sono le rettocoliti amebiche, meno quelle da *Trichomonas intestinalis* (Vaccarezza, De Muro), quelle da Schistosomi, da Monilia e Balantidium (Ameuille e Magne), da miceti (Rovauté, Bensaudé e Antoine) e da *Giardia intestinalis*.

Fu Goiffon il primo che si occupò della rettocolite giardiasica. Questo autore nel 1918 descrisse un caso il cui esame rettoscopico rivelò delle lesioni ulcerative con numerose giardie annidate sul fondo delle ulcerazioni. Un secondo caso fu riportato da Luchini, Parese e Nucci nel 1927. Nel 1932 de Silva ne pubblicò un terzo.

Fra i nostri 45 casi di giardiasi abbiamo osservato tre casi di rettocolite (6,6 %); in due si trattava di una forma catarrale ed in uno di una forma ulcerosa. Esclusa con le varie ricerche di laboratorio la presenza dei comuni agenti dissenterigeni, l'analisi coprologica e l'esame del materiale estratto col rettoscopio, ci indirizzarono verso la forma giardiasica. La guarigione in seguito a trattamento atebrinico, ci confermò la diagnosi.

Nelle forme catarrali, la rettoscopia mise in evidenza una maggiore vascolarizzazione con un lieve stato edematoso della mucosa.

Nella forma ulcerosa l'aspetto endoscopico era dato da una congestione diffusa ed intensa di tutta la superficie interna del retto, con piccole ulcerazioni ricoperte da un essudato pseudomembranoso, ove, all'esame microscopico, si rinvennero un gran numero di giardie.

La sintomatologia della forma catarrale era assai ridotta: leggera sensazione di tensione e di peso pelvico dopo la defecazione, alvo un po' diarroico leggero tenesmo e lieve compromissione delle condizioni generali.

Nel caso di rettocolite ulcerosa da noi osservato, non vi era una sintomatologia speciale. I dolori addominali, la sindrome dissenterica ed il rapido dimagramento non avevano nulla di particolare.

SINDROME ENTERO-EPATO-BILIARE.

Oltre l'enterocolite cronica e la rettocolite, la *Giardia intestinalis* è capace di produrre una sindrome entero-epato-biliare, la quale racchiude in sè una duodenite, una colecistite ed una epatite.

Tra i 45 casi di giardiasi da noi studiati, 14 (31,1 %) presentavano questa sindrome morbosa.

Per quanto riguarda la duodenite, la quale nel passato veniva considerata quasi una semplice complicanza dell'ulcera duodenale, dobbiamo dire che in questi ultimi anni, le ricerche di Mayo, di Gaultier, di Carmandi Rivers, hanno confermato gli studi di Broussais, il quale già dal 1824 sosteneva l'esistenza di duodeniti croniche primitive. I lavori recenti di Judd, di Lion, di Nagel, di Kirklin, di Gubergritz e Tchayka ne hanno definito il quadro clinico e le alterazioni radiologiche ed anatomo-patologiche. Ciò che ancora resta in parte oscuro è il problema eziologico. Invero la maggior parte degli autori hanno rivolto la loro attenzione al fattore tossinfettivo trascurando quello parassitario che, a nostro modo di vedere, è uno dei più importanti.

Spesso sono elminti e protozoi i parassiti che causano la duodenite. Fra i primi ricordiamo lo *Strongyloides stercoralis*, l'*Ascaris lumbricoides*, l'*Anchilostoma duodenale*, ed il *Necator americanus;* fra i secondi l'*Entamoeba histolytica* e la *Giardia intestinalis*. Questo flagellato, che ha come habitat preferito il duodeno, provoca spesso sia una duodenite infiammatoria semplice sia una duodenite ulcerosa con erosioni ed emorragie. Non di rado a quest'ultima forma si associa una periduodenite con alterazioni morfologiche del duodeno chiaramente dimostrabili nelle radiografie in serie.

La sintomatologia della duodenite giardiasica simula spesso quella dell'ulcera duodenale.

Nella forma ulcerosa con erosioni ed emorragie, il dolore si ha 3-4 ore dopo i pasti all'epigastrio, un pò a destra della linea mediana, irradiandosi talora verso l'ipocondrio destro ed accompagnandosi spesso a vomito.

Nella duodenite infiammatoria semplice, più che un vero dolore si ha una dolenzia in corrispondenza dell'ombelico che insorge durante la notte o la mattina presto e si accentua durante l'inspirazione.

Talvolta la sintomatologia clinica manca del tutto ed è l'indagine radiologica che in questi casi ci permette di fare la diagnosi.

Come disturbi generali abbiamo osservato l'astenia, l'anorressia, lieve dimagramento ed ipotensione. Sono queste le forme che non di rado vengono diagnosticate per ulcera duodenale e che noi abbiamo visto guarire completamente dopo l'eliminazione della *Giardia intestinalis*.

La diagnosi clinica in questi casi è assai difficile; soltanto con l'esame radiologico ed il sondaggio duodenale, possiamo formulare un giudizio diagno-

stico esatto. Nei nostri casi l'esame del succo duodenale ottenuto con la prova di Meltzer-Lyon ci diede dei risultati molto importanti. Oltre alla presenza della giardia notammo nel succo duodenale veri ammassi di muco con grosse cellule epiteliali cilindriche non colorate dalla bile, numerosi leucociti e qualche volta globuli rossi. Anche nella bile B osservammo spesso, oltre i parassiti, abbondanti fiocchi di muco, cellule epiteliali cilindriche colorate in giallo e gran copia di leucociti per lo più a tipo polinucleare, indice della compartecipazione della cistifellea al processo infiammatorio.

Sull'esistenza della colecistite giardiasica disparate sono le opinioni dei varî autori. Accanto a Silles, Hollander, Kant, Westphal e Georgi, Mac Gill, Labbé, Pietra e Allodi, Gählinger, strenui sostenitori, ve ne sono altri quali Sidney R. Simon, Lynch, Boech, Chiray-Lebon, Marmour e Levina che negano l'esistenza di questa forma morbosa.

La scuola di Morenas cerca di conciliare le due tesi sostenendo che la giardia può, eccezionalmente, infettare le vie biliari ma più frequentemente la colecistite dipenderebbe da infezione secondaria.

I sostenitori della colecistite giardiasica basano le loro argomentazioni su due ordini di fatti:

Il primo consiste nella presenza in gran numero di flagellati nella bile B ottenuta con la prova di Meltzer-Lyon.

Sebbene la maggior parte degli autori condivida il parere di Lyon sulla differenziazione della bile A. B. C. a seconda della provenienza, non mancano quelli che come Bassler, Crohn e Chabrol mettono in dubbio l'origine vescicolare della bile B. Con quest'ultimo fanno causa in comune Bosck, Chiray-Lebon e Sidney R. Simon per negare l'esistenza della colecistite giardiasica, ma le ricerche di Labbé e Chiray hanno tolto ogni valore a questa ipotesi. Infatti questi autori hanno dimostrato che la bile B, corrisponde per colore e contenuto in bilirubina e colesterina a quella vescicolare. Stepp, Ywac e Matsuo inoltre hanno osservato negli animali che la bile B, aveva gli stessi caratteri fisico-chimici di quella di colecisti asportate chirurgicamente. È noto poi che in casi di obliterazione del cistico, la prova di Meltzer-Lyon resta negativa per la bile B. Vi sono insomma dei dati, che potremmo dire quasi indiscutibili, per sostenere che la bile B, corrisponde a quella vescicolare. Ora se pensiamo che nei nostri pazienti il reperto parassitario era ricchissimo nella bile B, e che proprio in quei casi nei quali erano manifesti i segni clinici della colecistite le giardie abbondavano nella bile vescicolare mentre erano scarse nel succo duodenale, non possiamo non ammettere l'esistenza della colecistite giardiasica. Il fatto poi che le giardie abbondano nella bile B. ottenuta con iniezioni intramuscolari di estratto del lobo posteriore dell'ipofisi, che come è noto, determinano la contrazione della cistifellea, toglie ogni importanza alla opinione di Moritz, Holltz e Döflein, i quali sostengono che i flagellati della bile B provengono dal duodeno, staccati dall'azione irritante del solfato di magnesio sulla mucosa duodenale.

Il secondo argomento, che ha valore decisivo, è la constatazione della giardia nel contenuto della cistifellea di 4 casi sottoposti all'intervento chirurgico. Abbiamo già detto di questo argomento a proposito delle ricerche di Westphal, Georgi e Smithies. Però, nonostante quanto abbiamo ricordato, vi è qualche autore il quale, non essendo riuscito a trovare i flagellati nella cistifellea di giardiasici colecistectomizzati, continua a metterne in dubbio l'esistenza.

È molto probabile che in questi casi il contenuto delle colecisti sia stato

esaminato molte ore dopo l'intervento, quando già le giardie erano andate incontro a lisi completa. La possibilità che ciò avvenga viene dimostrata dai lavori di Vedel, il quale ha osservato che il *Balantidium coli*, parassita assai voluminoso, degenera e si distrugge con estrema facilità, tanto che qualche ora dopo non si riesce più a ritrovarlo. Nei nostri casi, oltre la presenza della giardia nella bile B, di abbondanti fiocchi di muco, di leucociti e cellule epiteliali cilindriche, vi erano tutti i sintomi, tranne la febbre, della colecistite, con segno di Murphy positivo. L'indagine radiologica inoltre confermò la diagnosi.

In questi pazienti vi era poi una netta ipertrofia del fegato con urobilinuria, subittero od ittero manifesto, feci un po' scolorate e disturbi gastrointestinali più o meno attenuati: tutti i sintomi insomma dell'epatite.

È logico pensare che la *Giardia intestinalis* dalla cistifellea invada, in un secondo tempo, le vie biliari intraepatiche determinando lesioni parenchimatose che, secondo Labbé, Nepveux e Justin-Besançon possono condurre talvolta ad una cirrosi del fegato.

A questo punto dobbiamo dire che non è possibile definire quale e quanta importanza abbia la *Giardia intestinalis* nel meccanismo etiopatogenetico della cirrosi epatica, ma la serietà degli autori citati è tale da richiamare l'attenzione dei clinici su questo argomento, pieno di attualità ed interesse

*
* *

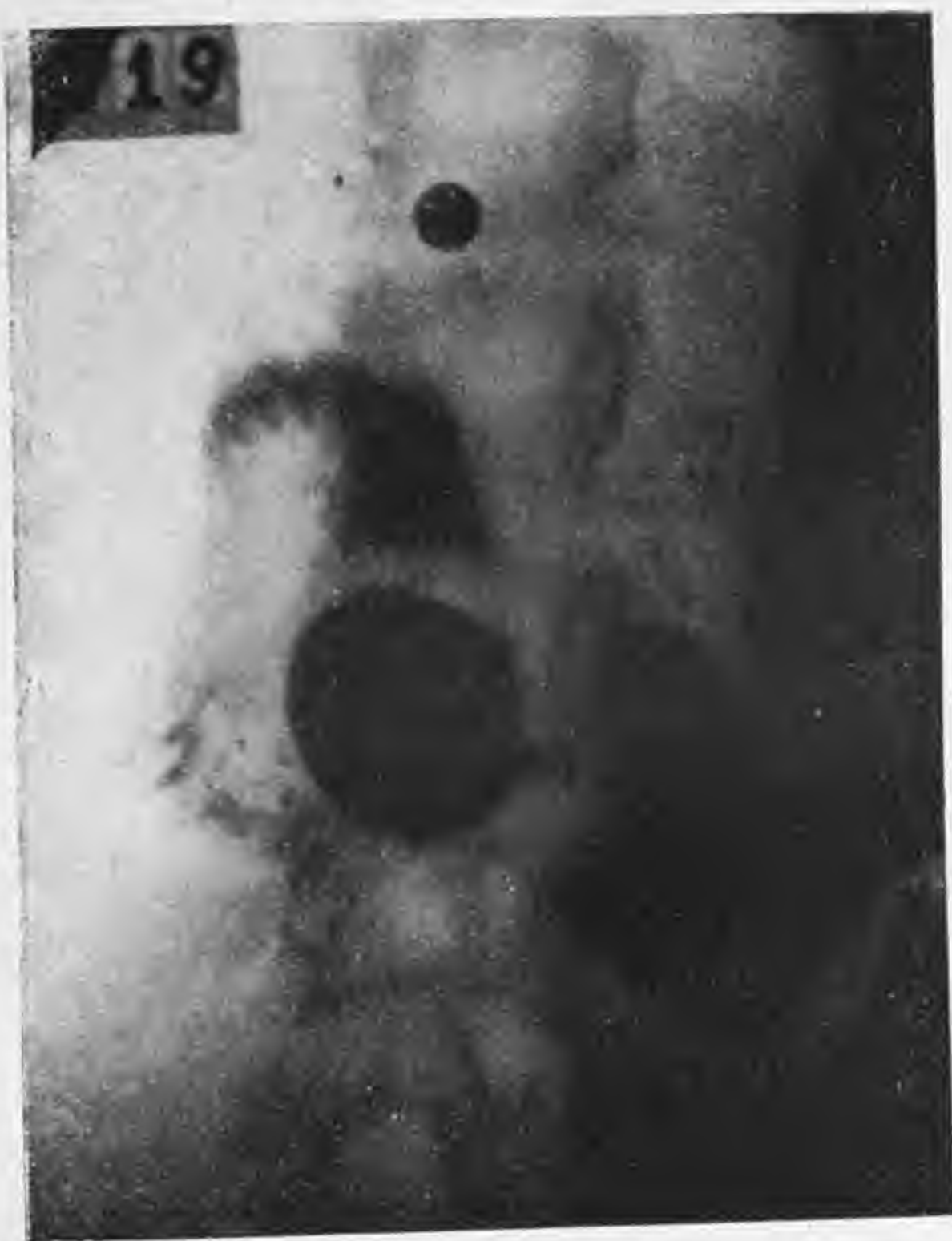
A queste sindromi, che abbiamo passato in rassegna, l'indagine radiologica può portare un contributo di sintomi di non trascurabile valore. Questi segni radiologici vanno tenuti in gran conto perchè in alcune evenienze essi acquistano una notevole importanza per la diagnosi, quando, per i noti periodi di silenzio, non è possibile mettere in evidenza i flagellati nelle feci, nemmeno in forma cistica e quando non si può eseguire, per varii motivi, il sondaggio duodenale. Ma anche quando queste speciali condizioni non si danno, l'indagine radiologica nella giardiasi conserva tutto il suo valore per i ragguagli che può darci sulla partecipazione al processo morboso dei vari componenti dell'apparato digerente.

È una volta di più confermata la necessità che lo studio dell'apparato digerente sia sempre completato dall'indagine radiologica.

Il complesso di rilievi, che ci accingiamo ad esporre, sono fondati, come abbiamo già detto, sullo studio clinico e radiologico di 15 casi di giardiasi.

Lo stomaco non ha, ordinariamente, presentato, nei casi studiati, fatti di speciale rilievo; in qualche caso uno stato gastritico, per modica ipertrofia delle pieghe mucose; frequentemente una moderata ipermotilità, uno svuotamento gastrico totale leggermente accelerato in quasi tutti i casi.

È comprensibile questa quasi negatività dell'indagine a carico dello stomaco, che spesso è rispettato dalla giardiasi per l'acidità del succo gastrico, che non è l'ideale per la vita della Giardia, la quale in ambiente acido, come sopra abbiamo accennato, s'incista rapidamente e muore. Difatti nello stomaco la *Giardia intestinalis* è stata trovata soltanto in alcuni casi di carcinoma gastrico, dal Conheim. In questa condizione la presenza del parassita è presumibilmente da mettersi in rapporto con l'anacloridria caratteristica del tumore gastrico. Le alterazioni funzionali gastriche che si osservano invece nella giardiasi sono quelle che si riscontrano quasi costantemente nelle duodenopatie. Ed infatti il duodeno è la sezione intestinale che presenta le più interessanti alterazioni in questa parassitosi. L'habitat preferito della giardia è appunto il duodeno.

Tutti i casi da noi osservati hanno mostrato un evidente stato duodenitico. Come le forme a diversa etiologia, la duodenite giardiasica si presenta, oltre che con alterazioni più o meno accentuate della morfologia mucosa duodenale, con alterazioni funzionali di quest'ansa intestinale; alterazioni funzionali che alcune volte acquistano una evidente preponderanza sulle alterazioni morfologiche, specialmente quando si tratta di casi subacuti. Questi segni funzionali si possono raccogliere con facilità durante l'indagine radioscopica, ma possono anche venire fissati e documentati in radiogrammi seriati. Essi sono costituiti da irrequietezza del bulbo duodenale, instabilità della sua configurazione, alterazione del tono e della peristalsi su tutta l'ansa, presenza di movimento pendolare. È necessario valorizzare il complesso funzionale radiosintomatico della duodenite giardiasica perchè in forme iniziali, con duodeniti sicuramente esistenti e che danno segni di sè al sondaggio può avvenire di trovare scarse alterazioni della morfologia duodenale mentre sono evidenti le alterazioni funzionali.

Radiografia 1.

Il bulbo duodenale si presenta quasi sempre con una morfologia instabile, con aspetti talvolta spastici, notevolmente variabili da un momento all'altro, da una radiogramma all'altro, con una ipermotilità notevole, per la quale i profili dell'immagine bulbare non appaiono netti, ma sfumati ed irregolari (Radiog. 1). Questo segno di irrequietezza bulbare, che Kirklin ha messo in evidenza nelle duodeniti in genere, è tra i segni più precoci e più frequenti di duodenite giardiasica. Nei nostri casi è stato osservato quasi sempre, specialmente quando si poteva ritenere recente l'infezione con alterazioni mucose duodenali scarse e che da sole non potevano essere ritenute come segni di duodenite. Questo segno dell'irritabilità bulbare non è stato rilevato in certe forme croniche nelle quali è presumibile che la durata del processo abbia prodotto rigidità delle pareti bulbari.

A proposito dell'irrequietezza del bulbo, è da ricordare che questo segno può rilevarsi anche nell'ulcera duodenale. È quindi necessario stabilire me-

diante la ricerca del segno della nicchia e di tutti i segni indiretti dell'ulcera peptica del duodeno, se è a questa affezione che deve riferirsi questo rilievo funzionale. Bisogna però tener presente, come il Busi ricorda, che il segno della nicchia può essere dovuto ad erosioni superficiali della mucosa, quali si possono rilevare in casi non frequenti di duodenite giardiasica. Anche per perdite superficiali di sostanza mucosa si può formare una cavità per tumefazione della mucosa circostante o per sollevamento della stessa dovuto a contrazione spastica della *muscolaris mucosae*. In uno dei casi di nostra osservazione, nel quale non esisteva nessuno dei disturbi subbiettivi che sono più o meno caratteristici dell'ulcera duodenale, noi rilevammo dei segni radiologici che ci lasciarono dubbiosi sull'esistenza di un'ulcera, per la persistenza di un

Radiografia 2.

Radiografia 3.

difetto, tipo Cole, sulla piccola curvatura del bulbo che si rendeva più evidente in posizione eretta e di una lieve estroflessione che faceva sorgere il dubbio di un'ulcera superficiale (Radiol. II e III). Il reperto della Giardia nelle feci ci portò all'interpretazione di una duodenite giardiasica con erosione superficiale della mucosa.

Va però tenuta presente la possibile associazione dell'ulcera peptica e della giardiasi duodenale.

Dopo l'irrequietezza bulbare sono rilevabili i disturbi del tono e della peristalsi. Anch'essi possono manifestarsi precocemente, perchè lo stato infiammatorio delle pareti duodenali determina rapidamente turbe nervose delle quali sono manifestazione le alterazioni del tono e della peristalsi. Queste alterazioni avvengono in senso depressivo. Frequenti sono nelle duodeniti giardiasiche stati di ipotonia che si rivelano con una maggiore distendibilità dell'ansa duodenale. Si rileva ipocinesi che si manifesta con lentezza di transito duodenale, con il persistere del riempimento dell'ansa oltre la norma, con arresto del transito davanti ad ostacoli di lieve entità, quali la pressione della radice mesenterica o l'angolo duodeno-digiunale, che poi vengono facilmente superati sotto l'impulso di una più efficace peristalsi gastrica. In quanto al

tempo di transito duodenale esso va, però, valutato a seconda del tipo morfologico gastrico e delle condizioni di tono, di cinesi e di replezione dello stomaco. La peristalsi duodenale, più valida all'inizio dello svuotamento gastrico, va esaurendosi nelle ultime fasi di questo. Essa infine può essere modificata da stasi del tenue.

In tutti i casi studiati abbiamo osservato peristalsi pendolare nell'ansa duodenale.

Ai segni funzionali di infiammazione duodenale si accompagnano le alterazioni morfologiche dell'ansa: alterazioni estrinseche, quali fissità in sede sottoepatica, deformazione ed apertura del ginocchio superiore, angolatura

Radiografia 4.

Radiografia 5.

della seconda voluta ad apice laterale; alterazioni intrinseche del disegno mucoso.

Le alterazioni del rilievo mucoso variano con la durata della malattia e con lo stato di edema, di sclerosi e di trofismo della parete duodenale. Sul bulbo sono meno rilevabili le alterazioni di disegno; quando sono evidenti si tratta di alterazioni di tipo ipertrofico, nelle quali la normale plicatura longitudinale, evidente in contrazione, cede il posto ad un disegno di tipo areolare, con areole più o meno ampie, a seconda dello stadio dell'ipertrofia. L'irrequietezza bulbare già detta può rendere variabile questo aspetto del disegno mucoso del bulbo.

Anche nella voluta discendente si può osservare un disegno reticolare a maglie più o meno ampie, più piccole nei casi recenti (Radiogr. IV). Ma su questa voluta la più appariscente alterazione morfologica è data dall'irregolarità del disegno, dalla disorganizzazione delle pliche, alla quale concorrono in varia misura le modificazioni del trofismo e l'edema della mucosa. Si rilevano così pliche grossolane, irregolari, valvole conniventi talvolta notevolmente alterate, poco profonde, a spessore variamente aumentato. Si hanno i più varî aspetti spesso rilevabili in diversi momenti nello stesso soggetto, dal riempi-

mento uniforme dell'ansa duodenale senza un deciso disegno mucoso discendente, fino ad un disegno rado, irregolare, grossolano (Radiogr. V, VI, VII).

È degno di rilievo il fatto che anche in forme inveterate di giardiasi quando più evidenti e chiare sono le alterazioni del disegno duodenale, esse non raggiungono mai lo stato di grave disorganizzazione del disegno mucoso, che qualche volta si riscontra in duodenopatie croniche di diversa natura, specialmente se si accompagnano ad evidenti alterazioni pancreatiche.

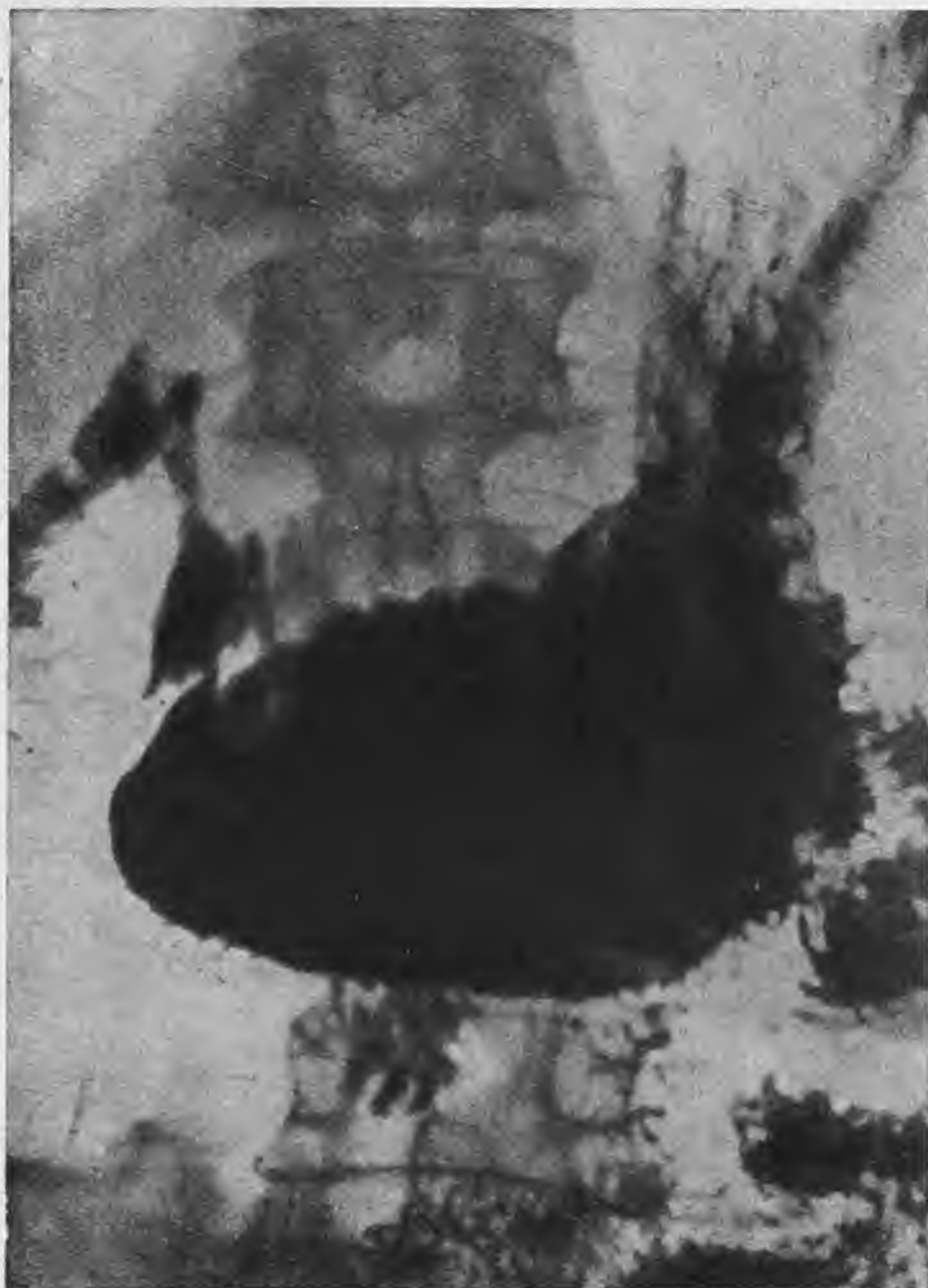
Radiografia 6.

Radiografia 7.

Le alterazioni duodenali estrinseche, che abbiamo rilevato, scoliosi a vertice laterale della voluta discendente, deformazione ed apertura del ginocchio superiore, con fissità in sede sottoepatica, richiamano l'attenzione sulla frequente associazione nella giardiasi, di alterazioni duodenali ed alterazioni epatobiliari.

A carico del fegato si rileva frequentemente aumento di volume dell'organo, modico in alcuni casi, accentuato in altri, specialmente nelle forme inveterate. A carico della vescicola biliare, in tutti i casi, nei quali abbiamo eseguito la colecistografia, abbiamo notato innormalità, consistenti in ritardo di comparsa dell'ombra della colecisti, in lento svuotamento alla prova di Bronner. Ad impronta da epatomegalia può essere riferita la scoliosi della seconda voluta duodenale (Radiogr. VIII): ad adesioni del duodeno con la vescicola biliare o con la superficie epatica la deformazione (Radiogr. IX), l'apertura e la fissità del ginocchio superiore del duodeno.

Questo insieme di rilievi radiologici conferma il rilievo clinico piuttosto frequente di una sindrome entero-epato-biliare da *Giardia intestinalis*.

Altri segni di minore importanza, che l'indagine radiologica del digerente può raccogliere, si riferiscono al tenue ed al grosso intestino. A carico del primo si rileva ipermotilità con rapido transito, come avviene frequentemente negli stati morbosi del duodeno. Nel grosso intestino si rileva invece uno stato colitico di varia intensità; una marezzatura diffusa frequentemente a tutto il colon, con angoli colici distesi da gas; talvolta gas rilevabile nel trasverso che si trova in alto, teso fra i due angoli, ravvicinato alla colonna, per fatti di mesocolite. Alterazioni del tono si rilevano su tutto il colon, in qualche caso con ipotonie evidenti, nella maggioranza con tendenza all'ipertonia.

RADIOGRAFIA 8.

Questa può determinare qualche volta restringimenti notevoli del lume colico. Si può notare anche disorganizzazione grave del disegno mucoso, che può perdere le sue caratteristiche regionali ed apparire interrotto ed irregolare (Radiogr. X). Si rileva spesso una impronta da epatomegalia sull'angolo colico destro.

In tre dei nostri casi sono state osservate alterazioni del chimismo pancreatico, nello studio mediante sondaggio duodenale. Non è stato rilevato in questi casi nessun segno radiologico che si riferisse ad alterazioni del pancreas. Noi riteniamo che, fatta eccezione di casi rarissimi, nei quali si abbiano alterazioni pancreatiche grossolane, sia difficile mettere in evidenza all'indagine radiologica uno stato pancreatitico da giardiasi. Infatti le alterazioni intrinseche duodenali trovano sufficiente giustificazione nella duodenite da giardia. L'apertura del ginocchio superiore, è, come abbiamo detto, frequentemente dovuta alle adesioni duodeno-colecistiche. Le impronte sulla grande curva-

tura dell'antro gastrico possono essere determinate dalla colite e mesocolite trasversa. Ma ciò non diminuisce il valore del complesso di rilievi positivi dell'indagine radiologica in questa parassitosi, rilievi che, pur non essendo ca-

Radiografia 10.

Radiografia 9.

ratteristici esclusivamente di questa malattia, vengono ad arricchire di nuovi segni la clinica della giardiasi.

Avvertenza. — *La bibliografia, con il consenso degli Autori, viene pubblicata nell'estratto.*

RIASSUNTO.

Gli AA. dopo aver passato in rassegna i dati clinici sperimentali ed anatomo-patologici in favore della patogenicità della Giardia, riportano 45 casi di giardiasi il cui quadro clinico è dato da una enterocolite (28 casi, 62,2 %), rettocolite (3 casi, 6,6 %) e da una sindrome entero-epato-biliare (14 casi. 31,1 %). In 15 di questi pazienti fu eseguita una indagine radiologica la quale mise in evidenza segni di duodenite, colecistite, colite, ipertrofia del fegato.

II.

Istituto di Patologia Medica e Metodologia Clinica
della R. Università di Bologna
diretto dal prof. F. Schiassi.

Di una forma particolare di scompenso cronico di circolo da insufficienza del cuor destro.

Prof. Francesco Schiassi.

Nella patologia della circolazione del sangue i problemi della emodinamica del grande circolo possono essere indagati con una metodologia strumentale che consente la misura diretta di alcuni valori fondamentali di grande interesse, e significato come la pressione arteriosa, sistolica e diastolica, la pressione venosa. Questi valori emodinamici, considerati nel loro insieme, sono spesso di grande giovamento per il riconoscimento e la interpretazione delle varie forme di scompenso di circolo. Nessuno di questi valori emodinamici possiamo determinare in relazione al piccolo circolo, che, nel vivente, rappresenta ancora, per l'uomo, un territorio che non si può direttamente esplorare con i comuni metodi clinici di indagine: ciò è tanto più grave in quanto nel piccolo circolo si verificano processi patologici numerosi atti a cagionare un turbamento della circolazione generale del sangue. Esempi di tali processi sono le malattie dell'apparato respiratorio (enfisema, sclerosi polmonare, cifoscoliosi), che possono determinare il cosiddetto cor pulmonale, con le più gravi conseguenze sulla circolazione generale del sangue.

Vi è adunque un complesso di alterazioni emodinamiche nel piccolo circolo, che sfuggono alla nostra valutazione diretta e che hanno sulla circolazione generale del sangue un effetto immediato e di grande entità, da un lato ostacolando lo scarico del ventr. d. e dall'altro influendo sul carico del ventr. sin. Le alterazioni emodinamiche nell'ambito del piccolo circolo, se sfuggono ad una valutazione strumentale diretta e non trovano una particolare espressione numerica nella misura, ad esempio, della pressione arteriosa e venosa, non sono per questo sfuggite all'indagine clinica, che le ha riconosciute indirettamente, nella valutazione semeiologica di una sindrome ben nota ai medici e il cui sintoma centrale di maggior significato è la cianosi, espressione della insufficiente saturazione di O_2 dell'emoglobina.

È vero che la cianosi può essere legata anche a malattie pure dell'apparato respiratorio; ma l'esame fisico può renderci conto dello stato di questo apparato e può talvolta consentire di circoscrivere il problema all'apparato circolatorio, all'alterata circolazione nel piccolo circolo.

Il segno clinico generico della cianosi ha invero un significato diagnostico di primo ordine nel guidarci all'interpretazione della alterata emodinamica del piccolo circolo.

Se poi la cianosi si associa a dilatazione e ipertrofia del cuore destro, rivelata dai segni clinici, radiologici ed elettrocardiografici, allora l'alterazione emodinamica del piccolo circolo risulta confermata dalle sue fatali ripercussioni sul cuor destro e la si può considerare come una condizione periferica (rispetto al cuor destro) che impone al cuor destro un maggior lavoro. Ciò può derivare soltanto da un aumento delle resistenze, da un aumento di pressione nel piccolo circolo.

Lo studio dell'emodinamica del piccolo circolo ha una storia molto più recente di quello della emodinamica del grande circolo. Le conoscenze su questo argomento furono raccolte nel 1876 da Lichtheim e ampliate con esperienze nuove, dalle quali Lichtheim credette di poter trarre la conclusione che il piccolo circolo ha una sua regolazione propria, diversa da quella del grande circolo. Ma i risultati delle esperienze di Lichtheim, tendenti a dimostrare la costanza della pressione del piccolo circolo, interpretati alla luce delle più moderne ricerche, non hanno quel valore dimostrativo assoluto che si credette un tempo attribuire a loro, in quanto, variando le condizioni sperimentali, si è visto che il restringimento, la limitazione del letto vascolare polmonare, ha una influenza notevole sulla pressione dell'art. polmonare che viene elevata, con la conseguenza di un maggior lavoro del cuor destro e quindi della dilatazione e della ipertrofia.

Oggi si è in possesso di numerosi dati sperimentali che dimostrano come il piccolo circolo abbia una regolazione nervosa e forse anche umorale e sulla base di queste constatazioni sperimentali (Hochrein e Keller, Brunelli), si considerano, fra i fattori che regolano la circolazione nel piccolo circolo, quegli stessi fattori che intervengono nel grande circolo, compresa l'attività di una ipotetica zona vasosensibile all'inizio dell'arteria polmonare (Brunelli).

Ma per quanto preziosi siano i dati della patologia sperimentale, i quadri morbosi che essa crea sono spesso molto lontani da quelli spontanei della patologia umana e di queste differenze, talvolta sostanziali, non sempre sono consapevoli gli sperimentatori che non hanno conoscenze profonde della patologia umana.

*
* *

Il titolo di questo mio studio esprime il concetto di una alterata funzione che rappresenta un'evenienza frequente della patologia umana, cioè l'insufficienza del ventricolo destro. Per quanto possa sembrare artificioso nel campo patologico separare l'alterata funzione della metà di un organo, i cui meccanismi regolatori nervosi e umorali hanno un carattere unitario, nel senso che agiscono sull'attività di tutto il viscere (centro regolatore del ritmo o nodo del seno, influenze acceleratrici simpatiche, rallentatrici vagali, ecc.), tuttavia, siccome le singole cavità hanno compiti diversi e anche struttura diversa, avviene che in pratica il turbamento della loro struttura e della loro funzione si rivela con caratteri, cioè con sintomi diversi a seconda che si tratta, ad esempio, del ventricolo destro o del ventricolo sinistro.

Fra i sintomi che in pratica meglio servono per qualificare la insufficienza del cuor destro, si è concordi nel mettere in prima linea la cianosi, cioè la insufficiente ossigenazione del sangue. E noi abbiamo fatto tesoro di questo antichissimo segno dello scompenso circolatorio per l'interpretazione dei nostri casi.

*
* *

La casistica clinica e anatomo-patologica che illustra l'argomento è rappresentata da due osservazioni compiute nell'Istituto di Patologia Medica.

I due quadri hanno una così stretta somiglianza nella sintomatologia clinica e nel reperto anatomo patologico, che credo sia giustificato il considerarli come due esempi dello stesso processo morboso.

Caso I. — F. Assunta, contadina, di anni 48.

Entrata nell'Istituto di Patologia Medica il 30 marzo 1937; deceduta il 17 maggio 1937.

Anamnesi famigliare. Padre di 83 anni vivente e sano; madre morta a 42 anni in seguito a un intervento chirurgco sui genitali. Tre sorelle della paziente sono morte, una a 29 anni in seguito ad appendicite, l'altra a 39 anni in seguito ad operazione per litiasi biliare; una terza a 37 anni, affetta da annessite. Una sorella e due fratelli sono vivi e sani. I nonni sono morti in tarda età e pare non abbiano sofferto malattie degne di nota. Nulla a carico dei collaterali.

Anamnesi fisiologica. Sviluppo fisico e psichico normali. Pubertà a 12 anni con flussi regolari. A 19 anni sposò un uomo sano. Ha avuto 10 figli, dei quali sei sono viventi e sani. Gli altri morirono in tenera età di mali imprecisabili. Oltre ai suoi figli, allattò fra i 35 e i 40 anni altri due bimbi, tuttora viventi e sani.

Entrata in menopausa nel settembre 1936 a 47 anni.

La paziente ha sempre fatto la contadina attendendo ai lavori dei campi e alle faccende di casa.

Anamnesi patologica remota. Non ricorda di aver sofferto i comuni esantemi dell'infanzia. Ebbe una malattia febbrile durata 4-5 giorni durante la pandemia del 1918.

Nel 1934, cioè circa due anni prima di entrare nell'Istituto di Patologia Medica, cominciò a notare, specialmente alla sera, gonfiore agli arti inferiori, gonfiore che poi in seguito andò aumentando tanto che la paziente non riusciva più ad allacciarsi le scarpe. Era pure insorta contemporaneamente tosse con emissione di scarso escreato mucoso. L'inferma riferisce che in questo periodo notò che era divenuta assai rossa in viso. Il medico attribuì la sintomatologia al cuore, le prescrisse cardiocinetici e riposo: dopo un mese l'edema agli arti inferiori era scomparso e la paziente potè riprendere le consuete occupazioni.

In seguito stette bene fino al dicembre 1936, quando ricomparve il gonfiore agli arti inferiori che si estese rapidamente al tronco, agli arti superiori, alla faccia. Contemporaneamente insorse difficoltà di respiro, tosse con escreato abbondante siero mucoso. Doveva dormire in letto con due cuscini.

Con le cure medicamentose e con il riposo in letto i disturbi diminuirono in circa 15 giorni e la paziente nel gennaio 1937 cominciò ad alzarsi. Il miglioramento fu transitorio e dopo pochi giorni fu costretta a mettersi in letto: dalla fine di gennaio in poi non s'è più alzata.

Nel periodo trascorso a casa in letto, ella fu sottoposta a cure di cardiocinetici e di diuretici mercuriali. Questi da principio provocavano diuresi abbondante fino a parecchi litri in un giorno: dopo queste scariche l'edema diminuiva, ma si ripresentava sempre con grande rapidità.

Esame obiettivo del 31-3-1937

Conformazione scheletrica regolare, complessione robusta, decubito ortopnoico; intensamente cianotica specialmente nei pomelli, nelle labbra e nelle mani. Il colorito cianotico ha una tonalità molto scura. Edemi agli arti inferiori e alla parte inferiore del tronco, fino alla base del torace.

Apparato respiratorio: torace simmetrico, con escursioni respiratorie simmetriche. Limite infer. polmonare posteriore un po' più alto a sinistra; ronchi e sibili su tutto l'ambito repiratorio; qualche rantolo bollare alla base di destra.

Apparato circolatorio: polso 88, regolare. Pressione arteriosa Mx 120, Mn 70. Lieve scuotimento sistolico della regione precordiale. Turgore delle vene al collo. Itto percepibile alla palpazione nel V spazio intercostale un cm. all'esterno dell'emiclaveare. Il limite inf. sinistro della area cardiaca coincide esattamente con la sede del battito. Il limite superiore sin. è alla terza costale sulla parasternale. Il limite destro dell'area della ottusità relativa non è ben delimitabile: un cambiamento di suono si avverte a cm. 5 dalla medio-sternale nel III spazio intercostale. I due toni si ascoltano distintamente su tutti i focolai: alla sede della punta si ascolta un lieve rumore di soffio sistolico.

Ortodiagramma del cuore: diam. Lo cm. 16,9: diam. La cm. 12,1; diam. Tr. cm. 16,7.

Addome globoso con edema delle pareti, specialmente ai fianchi e alla regione lombare. Dato l'edema della parete riesce malagevole e di scarso valore la palpazione dei visceri degli ipocondri.

Nulla di notevole a carico del tubo digerente e del sistema nervoso.

Elettrocardiogramma. La ritmica succesione delle rivoluzioni cardiache di origine sinusale è alterata a quando a quando dalla comparsa di complessi ventricolari con aspetto

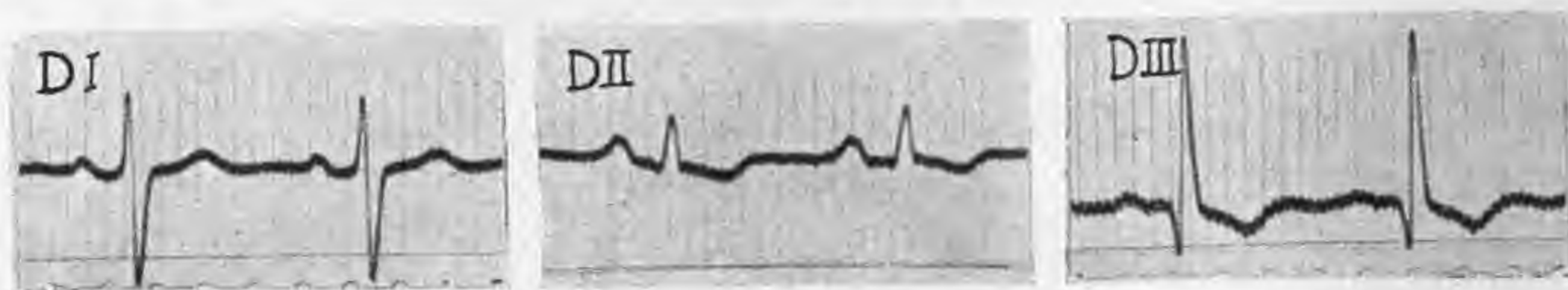



Fig. 1. — Assunta F - Elettrocardiogramma.
Segni di prevalenza destra; T invertita in DII e DIII.

di extrasistoli ventricolari sin. (onda rapida positiva in D. I, negativa in D. II, D. III; onda lenta opposta), che si alternano coi complessi del ritmo normale sì da creare un ritmo bigemino extrasistolico.

Quanto ai complessi del ritmo normale si osserva: aspetto di prevalenza ventricolare destra (indice di Lewis — 21); onda T I appiattita; T II, T III invertita; Q III profonda (37,5 % della onda massima).

Fig. 2. — Assunta F. - Radiografia torace.

Valori emodinamici (14-4-37): portata circolatoria 2923 cc.

Gittata sistolica: cc. 31,7 (polso 92).

Indice cardiaco 1,64.

Volume totale del sangue cc. 8888; plasma cc. 4000; gl. rossi 4888 cc. plasma gl. = 45/55; volume pro kilo cc. 106.

Sieroreazione di Wassermann negativa.

Azotemia (1-4-37) gr. 1 ‰; (14-5-37) gr. 1,63 ‰; Becher 60.

Cloruremia (12-4-37) mgr. 595 %.

Esame morfologico del sangue (12-4-37):

Globuli rossi 5.610.000; emoglobina 80 Val. glob. 0,71; gl bianchi 9200; linfociti 16,5 %; monociti 3,5 %; neutrofili 78 %; basofili 1 %; forme di passaggio 1 %. Reticolociti 1 %.

Piastrine in numero apparentemente normale.

Bilirubinemia: reazione diretta negativa; milligr. 0,67 %.

Ricambio emoglobinico (metodo Terwen): media di tre giorni: bilina urinaria milligr. 8,3 pro die; bilina fecale milligr. 198 pro die.

Esami urina: peso specifico oscillante intorno a 1015; albumina talvolta traccie minime, talvolta traccie evidenti; nel sedimento talvolta qualche gl. rosso; una sol volta fra i ripetuti esami fatti, fu trovato qualche cilindro.

Fig. 3.
Assunta F. - Cuore: faccia anter.

Fig. 4.
Assunta F. - Sez. orizzontale a metà dei ventricoli
V D = ventr. destro; V S = ventr. sin.

Intradermoreazione tubercolinica 1/5000: debolmente positiva.

Riassunto dei diari: l'inferma fu degente dal 30 marzo al 17 maggio, nel qual giorno decedette.

Nei primi giorni si riuscì a provocare una diuresi abbondante con somministrazione di preparati mercuriali, sì che il peso in 9 giorni diminuì da Kgr. 89 a Kgr. 83; poi,

Fig. 5.
Assunta F. - Sezione a livello del solco atrioventr.
M = mitrale; T = tricuspide; O D = orecchietta destra; O S = orecchietta sinistra.

col diminuire della diuresi, gli edemi si fecero più estesi e più intensi, sì che il 4 maggio pesava Kgr. 97. La cianosi si mantenne sempre intensa; l'inferma era costretta a dormire col tronco sollevato da molti cuscini ed era sofferente sopratutto perchè l'intensità dell'edema le impediva di muoversi.

Nel mese di aprile comparve ipofonesi nel tratto sottoscapolare destro, dove si ascoltavano rantoli a piccole e medie bolle. (Cfr. Radiografia torace Assunta F.).

Il polso, salvo i brevi periodi in cui comparve qualche extrasistole ventr. sin., si mantenne sempre regolare e fu constatato regolare anche poche ore prima della morte. La frequenza oscillò fra 80 e 90. Negli ultimi giorni sopravvenne uno stato di torpore psichico e poche ore prima della morte ebbe anche un emoftoe di circa 100 cc. di sangue.

Necroscopia (Istituto di Anatomia Patologica della R. Università di Bologna). Pleurite bilaterale cronica fibroadesiva. Polmoni con edema e stasi ed infarcimenti sanguigni nelle parti declivi. Fegato da stasi cronica (gr. 1400). Indurimento cianostico della milza (gr.

375). Reni da stasi cronica (nel rene destro cisti multiple da ritenzione). Cuore: dilatazione e ipertrofia del ventricolo destro; dilatazione dell'orecchietta destra.

Dati biometrici del cuore (metodo Hochrein modificato da Poppi).

A fresco in toto: volume cc. 559; peso gr. 529, grasso subep. gr. 173, miocardio gr. 356, miocardio atrio destro gr. 51,9, atrio sin. gr. 27.1; ventr. destro gr. 150,5; ventr. sin. gr. 126,5. Cavità: atrio destro cc. 182; ventr. destro cc. 192, atrio sin. cc. 96; ventr. sin. cc. 148. Seno coronarico cc. 10. Misure lineari esterne: DL (diam. long.) 177 mm.; DT (diam. trasv.) 126; Dap. (diam. ant. post.) 110.

Misure di spessore: ventr. d. ant. 5 mm.; lat. 5 mm.; post. 6 mm.; punta 2 mm. Ventr. sin. ant. 10,5 mm.; lat. 6 mm.; post. 7 mm.; punta 5 mm. Diametro tricuspide mm. 39; diam. polm. mm. 32; diam. mitr. mm. 35; diam. aort. mm 24.

Esame istologico dei polmoni. Ispessimento cospicuo delle pareti alveolari con intensa ectasia dei capillari.

Abbondantissima desquamazione delle cellule di rivestimento degli alveoli per lo più cariche di pigmento con abbondante liquido di edema nell'interno delle cavità alveolari. Zone di infarcimento emorragico.

Nessuna lesione vascolare.

Diagnosi anatomica: *scompenso cronico di circolo con dilatazione ed ipertrofia del ventricolo destro.*

I sintomi più salienti della grave sindrome che condusse a morte l'inferma erano la cianosi intensa, l'edema molto esteso, la dispnea, l'ingrandimento del cuore, il rene da stasi con oliguria e azotemia elevata. Fra tutti questi sintomi, tutti di notevole gravità, aveva un rilievo particolare, sì da colpire l'attenzione di chiunque guardasse l'ammalata, il colorito intensamente cianotico specialmente dei pomelli, delle labbra, delle mani.

L'esame elettrocardiografico presentava due dati di una notevole importanza semeiologica: segni di deviazione destra dell'asse (così detti di prevalenza ventricolare destra); T II, T III invertita; Q III profonda. Questi caratteri dell'elettrocardiogramma si dovevano interpretare come segni di ipertrofia del ventricolo destro e di perturbamento della nutrizione del miocardio nell'ambito della coronaria destra, da cui sappiamo dipendere gran parte della nutrizione del cuor destro.

Nell'ultima fase della malattia, durata circa sei mesi, l'aggravamento fu progressivo, senza cambiamenti nella sintomatologia e il *giudizio clinico* fu quello di *scompenso cronico di circolo per insufficienza del cuor destro.* Siccome non vi erano segni di lesione del cuore sinistro capaci di influire sul cuor destro (lesioni mtraliche, specialmente la stenosi); siccome non vi erano segni di alcun vizio congenito del cuore destro (facilmente da escludersi, non solo perchè negativo l'esame fisico del cuore, ma anche perchè la donna aveva sempre fatto la contadina, conducendo a termine 10 gravidanze), fu giudicato trattarsi di cor pulmonale, cioè di un cuor destro dilatato e ipertrofico per causa polmonare.

È noto che le alterazioni capaci di produrre il cor pulmonale sono principalmente la sclerosi polmonare, l'enfisema, la deformazione cifoscoliotica del torace, la linfangite neoplastica polmonare e sopratutto l'arteriolosclerosi della polmonare. Dato che nel nostro caso si poteva clinicamente escludere, oltre la cifoscoliosi, qualsiasi altra lesione polmonare, in base all'intensa cianosi facemmo l'ipotesi diagnostica clinica che la dilatazione e ipertrofia del cuor destro e la irreparabile insufficienza di esso fosse dovuta ad arteriosclerosi della arteria polmonare (cioè quella dei cardiaci neri). La necroscopia mise in evidenza le alterazioni cardiache supposte in vita, cioè la dilatazione ed ipertrofia del cuor destro, nonchè i segni della stasi cronica in tutti i visceri, ma non risultarono all'esame macroscopico ed istologico alterazioni a carico dell'arteria polmonare (tronco, grossi rami e diramazioni).

Era oggetto di studio questo singolare quadro anatomo-clinico di scompenso cronico di circolo per insufficienza del cuor destro, quando capitò alla nostra osservazione una ammalata che presentava una sindrome clinica con gli stessi caratteri fondamentali.

CASO II. — Far. Maria, anni 47, cuoca.

Entra in Patologia Medica il 3 gennaio 1938. Deceduta il 13 gennaio 1938.

Anamnesi famigliare. Nulla da rilevare.

Anamnesi fisiologica. Nascita e sviluppo fisiologici.

Mestruazioni a 14 anni. Progressivo ingrassamento dai 18 anni in poi, sino a raggiungere a 43 anni il peso di 90 Kgr. (statura cm. 153). I periodi mestruali e i flussi rimasero regolari sino a 30 anni. A questa età essendosi per tre volte consecutive arrestate le mestruazioni subito dopo l'inizio, la P. si fece visitare e le fu riconosciuto un utero di tipo infantile. A 43 anni sono ricomparse irregolarità nelle mestruazioni, tali da far

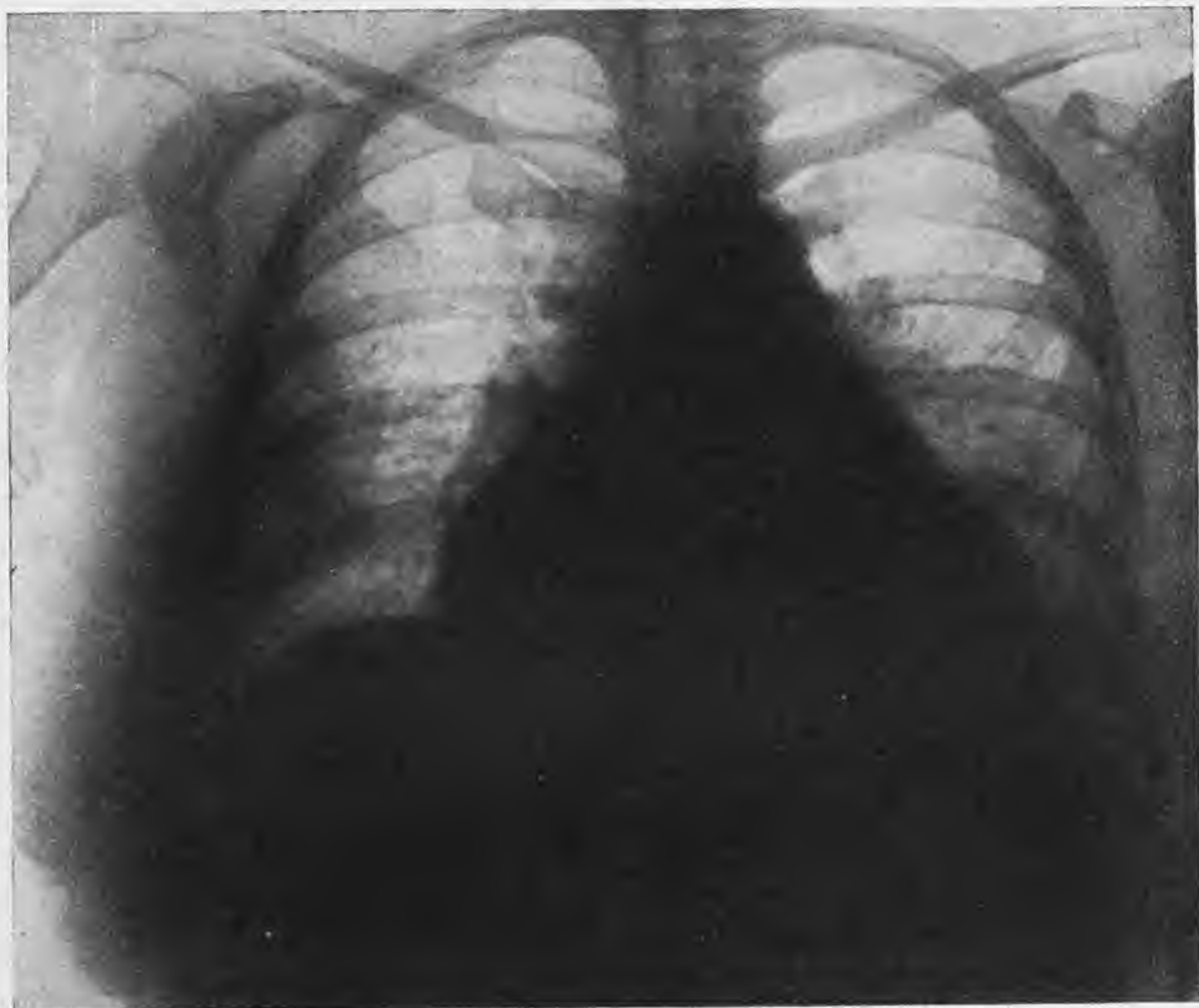



FIG. 6. — Far. Maria - Teleradiografia del torace.

supporre l'inizio della menopausa. La P. è stata sempre buona lavoratrice, capace di sostenere anche fatiche notevoli. Buona mangiatrice, bevitrice moderata.

Anamnesi patologica remota. Nulla di notevole.

Anamnesi patologica recente. I primi disturbi riferibili all'attuale stato morboso risalgono al 1933 (all'epoca in cui pare sia iniziata la menopausa) e furono: *lieve dispnea e cardiopalmo da sforzo*, notati dapprima nel salire le scale e attribuiti dalla P. alla sua grassezza; *arrossamento e progressiva cianosi del volto*, anche questa inizialmente in rapporto con gli sforzi.

Le condizioni della P. non subirono mutamenti sino al febbraio 1937, ed ella potè continuare il suo lavoro. In quest'epoca ebbe perdita di sangue dai genitali e si sottopose a visita ginecologica, in seguito alla quale sembra le fossero fatte applicazioni intrauterine di radio nei mesi di marzo, aprile, maggio. Nell'agosto 1937 si accentuarono la *dispnea, e la cianosi* e a una visita medica risultò per la prima volta un ingrandimento del *fegato*: malgrado i disturbi la P. potè continuare il suo servizio di cuoca sino all'ottobre 1937: in tale mese la P. avvertì progressiva diminuzione delle forze, aggravamento della *dispnea*, accompagnata talvolta da *cardiopalmo* e da *senso di pesantezza epigastrica*, comparsa di *edemi agli arti inferiori*. Dovette perciò abbandonare il lavoro. Il riposo fece scomparire gli edemi, ma gli altri sintomi persistettero e andarono anzi aggravandosi, sì che dalla metà di dicembre la P. non potè più lasciare il letto. Entra in Patologia il 3 gennaio 1938.

Stato presente (3 gennaio 1938): Soggetto di età apparente corrispondente alla reale, di conformazione scheletrica regolare, di abito brachitipico, in ottimo stato di nutrizione con notevole grado di adiposità di tipo femmineo. L'attenzione è colpita principalmente dal colorito del volto che è intensamente rosso-vinoso, paonazzo, specialmente al naso, ai pomelli e ai padiglioni delle orecchie, alla mucosa delle labbra, della lingua; alle mani. Lo stesso colorito, ma di minore intensità, si osserva anche nel resto del corpo. Qua e là sulla superficie cutanea si osservano ectasie dei piccoli vasi sanguigni.
Notevole edema alla regione sacrale e agli arti inferiori.
L'ammalata tiene sempre il decubito ortopnoico.
Apparato circolatorio: turgore molto accentuato delle vene al collo, che si presentano pulsanti.
L'itto è appena apprezzabile alla palpazione fra emiclaveare e parasternale sinistra, nel V spazio. Data l'intensa dispnea, la percussione dell'area cardiaca non dà elementi sicuri di giudizio.
Per la grandezza del cuore e per il giudizio della sua forma e dimensione v. il teleradiogramma (fig. 6).
Alla ascoltazione i toni alla punta sono cupi e lontani mentre invece appare netto il secondo tono sulla polmonare.
Pressione arteriosa Mx. 135, Mn. 95; Pr. venosa (determinata direttamente nelle vene del gomito): a destra cm. 29 di acqua, a sinistra cm. 30 (metodo Moritz-Tabora con apparecchio Alestra Ruffini). Pulsazioni radiali oscillanti intorno a 80, con ritmo sinusale in cui si intercalano a quando a quando extrasistoli di tipo ventricolare destro.

DI DII DIII

FIG. 7. — Far. Maria - Elettrocardiogramma.
Segni di prevalenza destra; T appiattita in DII e difasica in DIII.

L'elettrocardiogramma (cfr. fig. 7) dimostra deviazione a destra dell'asso elettrico (indice di Lewis — 11,5), con abbassamento del tratto S T e T difasico in D 3, T appiattita in D 2.
Conclusioni elettrocardiografiche: segni di prevalenza ventricolare destra e di insufficienza coronarica destra.
Apparato respiratorio. La respirazione si compie con difficoltà e fatica e di ciò l'ammalata si lamenta, poichè la dispnea le toglie il sonno e anche le rende difficile l'alimentazione. Gli atti respiratori oscillano da 25 a 34 al minuto, e sono molto profondi. All'esame fisico del torace si nota soltanto qualche rantolo bollare alla base.
Consumo di ossigeno per 1': cc. 227. Differenza arterovenosa di ossigeno: cc. 80; portata circolatoria cc. 2837. Gittata sistolica cc. 39 (polso 72). Indice cardiaco 1,67; tempo medio di circolo 109 al 1'. Metabolismo basale + 5 %. Volume sangue cc. 5215, plasma cc. 2420; gl. rossi cc. 2795; volume pro kilo cc. 71. Esame morfologico del sangue: gl. rossi 4.820.000; emoglobina 85; val. gl. 0,87; gl. bianchi 8000; granulociti neutrofili 77,5; basofili 0,5; linfociti 18; monociti 4. Piastrine 240.000; reticolociti 2 %.
Formula eritrocitometrica molto allargata da Micron 6,29 a Micron 9,85; Micron 7,48, 18,5 %; Micron 7,87, 27 %; Micron 8,26, 21,5 %. Media aritmetica: Micron 7,85.
Concentrazione proteica del siero (refrattometro): gr. 8,2 %.
Colesterina totale gr. 1,73 ‰; esteri colesterinici: gr. 0,92 ‰.
Azotemia gr. 1,69 ‰. Sieroreazione di Wassermann: negativa.
Riassunto dei diari: l'inferma andò progressivamente aggravandosi per l'intensità della dispnea, per la cianosi e per gli edemi e al 10° giorno della nostra osservazione decedette senza presentare, salvo l'aggravamento, altre modificazioni del quadro morboso.
I cardiocinetici non le recarono alcun giovamento; soltanto l'inalazione di ossigeno le alleviava le sofferenze della dispnea e faceva scomparire le extrasistoli. Fu fatta anche una cura con vitamina B I (Beta Bion) per via endovenosa.
Reperto necroscopico: 14 gennaio 1938.
Istituto di Anatomia Patologica della R. Università di Bologna. — Tolto lo sterno si osserva un'area cardiaca ampia per la retrazione dei margini polmonari. Il sacco pericardico sporge in avanti e soprattutto nella sua metà destra. Allontanando il margine

anteriore del polmone destro si osserva che il sacco pericardico si spinge verso destra ove forma una grossa bozza della grandezza di un arancio, e verso sinistra si estende appena un po' al di là dell'emiclaveare. In alto si osserva la cava superiore e il tronco arterioso polmonare enormemente distesi e formanti sempre sul lato destro una seconda bozza, minore di quella già descritta a carico del sacco pericardico.

Nella orecchietta destra esiste un trombo.

Il cuore (fig. 8) ha una forma globosa, di grandezza pressochè normale. Si osserva che la punta del cuore è formata in gran parte dal ventricolo destro. La punta presenta un solco assai profondo (circa un cm.), che divide la punta dei due ventricoli. L'orecchietta destra appare dilatata ed in modo particolare l'auricola, mentre quella sinistra ha forma e volume normale. La A. polmonare è molto ampia. Posteriormente si nota che circa una metà della faccia posteriore dell'organo è formata dal ventricolo destro e in modo particolare si osserva il volume e la distensione dell'orecchietta destra. Lo spessore del

Fig. 8. — F. M. Cuore: faccia anteriore.

ventricolo destro è aumentato fin quasi a raggiungere quello del ventricolo sinistro. La consistenza della parete è conservata e sembra maggiore sul ventricolo destro anzichè sul sinistro; ipertrofica è pure l'orecchietta destra.

Nulla si rileva a carico della valvola mitrale e dell'orifizio aortico, ove anche la prova idrostatica è negativa. Nulla a carico dell'orifizio della polmonare, mentre invece si nota una certa dilatazione dell'orifizio tricuspidale.

(Sangue delle cavità cardiache e dei grossi vasi: cc. 700 + altro sangue: cc. 200).

Polmoni: Poco voluminosi. Nulla si nota sulle arterie polmonari aperte fino alle più fini diramazioni. La superficie di taglio è asciutta e presenta un aspetto singolare dovuto a una particolare colorazione non uniforme, ma con aspetto zigrinato per chiazze rosee alternate a chiazze biancastre. Non si spreme nulla dalla superficie, neppure sangue. Non si osservano alterazioni macroscopiche vascolari. Nei bronchi la mucosa è ricoperta da muco-pus. Pleure liscie e levigate. Peso polmoni gr. 930.

Fegato: noce moscato, duro, granuloso, del peso di gr. 1550.

Milza: di volume pressochè normale, dura, con capsula tesa; sul taglio polpa scarsa e aumento della trabecolatura. Peso gr. 175.

Reni: da stasi cronica. Peso gr. 320.

Nessuna alterazione si osserva a carico della cava superiore e inferiore, nè dell'aorta. Nelle pleure e nell'addome si trova circa 1 litro di liquido trasudativo. Nel pericardio il liquido è circa di 500 cc, limpido, citrino. Edemi agli arti inferiori. Nulla al cervello. Utero piccolo. Ovaie piccole.

Peso corporeo (cadavere): Kgr. 80.200.

Biometria de cuore: Peso a fresco: gr. 364. Pesi parziali: atrio d. gr. 39 (auricola gr. 14) senza grasso gr. 34. Setto interatriale 14, senza grasso 11. Atrio sin. 23 (auricola gr. 3) senza grasso 17. Ventricolo D. 133; senza grasso 113. Setto interv. 57; senza grasso 51. Ventr. S. 94; senza grasso 79 Totale pesi parziali gr. *360*. Totale senga grasso gr. *305*.

Misure lineari. Diam. longitud. mm. 158; diam. di larghezza mm. 127; diam. ant. post. mm. 95. Diam. mitrale mm. 32; aorta mm. 26; tricuspide mm. 38; polmonare mm. 30.

Spessore. Ventr. D.: lat. mm. 7, ant. 6, post. 6, punta 1,5. Ventr. S.: lat. 7, ant. 7, post. 7, punta 2. (Media V. D. mm. 5,1; media V. S. 5,7).

Capacità delle cavità. Atrio destro cc. 155 (auricola 23). Atrio sinistro cc. 83 (auricola 5). Ventr. d. cc. 162. Ventr. s. cc. 81. Totale cc. 481. Seno coronario cc. 3.

Esame istologico. L'esame istologico del miocardio null'altro permette di rilevare salvo un'aumento dello spessore delle fibro-cellule.

Polmoni: Nella struttura generale si rileva che zone con pareti alveolari ispessite con lume ristretto e contenenti abbondanti cellule desquamate, si alternano con altre

FIG. 9. — F. M. Sezione orizzontale dei ventricoli, circa a metà altezza.
V S = ventr. sin.; V D = ventr. destro.

di aspetto pressochè normale ed altre ancora in cui gli alveoli sono molto dilatati e le pareti alveolari notevolmente assottigliate e in qualche punto lacerate.

Si trovano anche zone in cui le pareti alveolari collabiscono e in cui il connettivo è proliferato formando piccole aree di carnificazioni. In vicinanza di taluna di queste zone si trovano piccoli infarcimenti emorragici.

Nulla a carico dei vasi.

Fegato: A piccolo ingrandimento e ad un esame d'insieme si nota che in corrispondenza delle zone centrali del lobulo vi è un fitto infarcimento sanguigno, che dalle vene centrali lacerate si spande e s'infiltra nelle trabecole epatiche distruggendole e sostituendosi ad esse. L'infiltrazione sanguigna diminuisce man mano che si procede verso le zone portali le cui cellule sono risparmiate e si presentano con caratteristiche normali. Nulla agli spazi portali. A maggiore ingrandimento si osserva come le cellule della zona centro-lobulare siano in preda ad un processo di necrosi, e del tutto sostituite da un infarcimento emorragico. Le cellule epatiche delle zone portali presentano qualche vacuolo dovuto a depositi adiposi.

Reni: La struttura complessiva del parenchima non appare in nessun modo alterata se si eccettua un fenomeno, in qualche zona piuttosto intenso, di degenerazione torbida degli epitali dei tubuli contorti e delle anse; nessuna alterazione rimarchevole dei glomeruli; modica iperemia passiva dei vasi interlobulari.

La grande somiglianza dei due quadri morbosi risulta evidente: in entrambi i casi scompenso cronico di circolo irreparabile con cianosi intensa,

edemi diffusi, cuore ingrandito nella metà destra, segni di prevalenza ventricolare destra, segni elettrocardiografici di insufficienza coronarica destra.

Il reperto anatomico, per ciò che riguarda il cuore, fu identico nei due casi e cioè: dilatazione e ipertrofia del ventr. destro di alto grado, dilatazione dell'orecchietta destra. Nulla a carico dei polmoni, che potesse giustificare il concetto di cor pulmonale.

*
* *

I fenomeni osservati sono di tale evidenza che possono bastare brevi considerazioni per giustificare la diagnosi clinica di scompenso cronico di circolo per insufficienza del cuor destro e quindi la sistemazione nosografica di questa forma morbosa. Che la circolazione generale del sangue fosse gravemente alterata, risultava dalla seguente sintomatologia: dispnea, intensa cianosi, cuore ingrandito, rene da stasi, edema diffuso.

I fenomeni morbosi in entrambi i casi hanno presentato una evoluzione in cui si possono distinguere due periodi: una fase iniziale di scompenso iniziata 2-3 anni prima della morte, suscettibile ancora di miglioramento con le cure opportune e il riposo una fase finale di progressivo e irreparabile aggravamento, della durata di 2-3 mesi. È quindi giustificata l'espressione « scompenso di circolo cronico ». La localizzazione della functio laesa cardiaca nel cuor destro è giustificata dai seguenti fatti anatomici e funzionali: il fatto anatomico è una particolare forma di ingrandimento del cuore la cui area si svolge prevalentemente a destra, come è ben visibile nel radiogramma; i fatti funzionali sono rappresentati dalla sintomatologia clinica completa della insufficienza del cuor destro (cianosi, fegato da stasi, rene da stasi, edemi) e da due segni elettrocardiografici che sono la prova diretta della alterata attività del cuor destro, cioè la prevalenza ventricolare destra e i segni di insufficienza coronarica destra.

Il giudizio di *scompenso cronico di circolo per insufficienza del cuore destro* era adunque basato su prove dirette inconfutabili (ingrandimento del cuor destro e segni elettrocardiografici), a cui si associavano quei segni indiretti che costituiscono la sintomatologia clinica propria della insufficienza del cuor destro.

Fatta la diagnosi di sede, nel cuore, della functio laesa, basata su prove certe, rimaneva da stabilire la causa. Questa in nessuno dei due casi risultò essere una delle cause comuni di insufficienza del cuor destro, note nei nostri paesi: nessuna lesione valvolare nè del cuor destro, nè del cuore sinistro; nessuna lesione dell'apparato respiratorio, nè della arteria polmonare; nessuna deformazione toracica di tipo cifoscoliotico. In simili casi della patologia umana, per indicare che se ne ignora la causa, si suole aggiungere alla denominazione del processo morboso l'aggettivo « essenziale » o « idiopatico », onde noi potremmo dire, seguendo l'uso comune, « scompenso cronico di circolo per insufficienza del ventricolo destro, affetto da ipertrofia essenziale o idiopatica ».

*
* *

Per fissare con dati numerici i caratteri della alterazione anatomica cardiaca basta dare uno sguardo alle tabelle biometriche del cuore di questi due soggetti. In queste tabelle si trovano molti dati espressi in misure lineari, e in misure di peso e di volume raccolte con una tecnica ampiamente illustrata in un lavoro in corso di pubblicazione (A. Poppi: *Biometria del cuore*

normale e patologico). Il peso del cuore in entrambi i casi si può ritenere superiore alla norma, specialmente quello della F. Assunta; ma quello che importa rilevare è che in entrambi i casi il peso del ventricolo destro è notevolmente superiore al peso del ventricolo sinistro (rispettivamente ventricolo destro gr. 150 e ventricolo sinistro gr. 126 nella F. Assunta; ventricolo destro gr. 113 e ventricolo sinistro gr. 79 nella Maria F.).

Le misure volumetriche delle cavità dimostrano pure una prevalenza della cavità ventricolare destra e precisamente nella F. Assunta: ventricolo destro cc. 192; ventricolo sinistro cc. 148; nella Maria F.: ventricolo destro cc. 162 e ventricolo sinistro cc. 81.

Per ciò che riguarda gli atrii, in entrambi i casi prevalenza dell'atrio destro e precisamente nella F. A.: atrio destro 182 cc. e atrio sinistro cc. 96: nella F. M.: atrio destro cc. 155 e atrio sinistro cc. 83 La documentazione della forte ipertrofia e dilatazione del ventricolo destro risulta evidente dallo spessore e dalle figure.

Le misure di spessore del cuore destro nella F. Maria sono quasi uguali a quelle del cuore sinistro. Questo fatto è importante perchè dai rilievi biometrici in molte decine di cuori patologici fatte nel mio Istituto dal dottor Poppi, anche nel caso di maggiore ipertrofia del cuore destro per stenosi mitralica o per altre condizioni morbose capaci di produrre un aumento di lavoro del cuore destro, non si è mai constatato una ipertrofia di tale entità che lo spessore del ventricolo destro fosse quasi uguale a quello sinistro (è da notare che nella casistica del Poppi non sono compresi casi di vizi congeniti del cuore). La dilatazione della polmonare, il turgore delle vene cave, la prominenza di tutta la parete anteriore del ventricolo risultano dal reperto necroscopico. La documentazione della dilatazione e ipertrofia del cuore destro, come base anatomica del particolare scompenso cronico di circolo nei nostri casi, mi sembra documentata in modo da non lasciare alcun dubbio sulla realtà del fenomeno.

Un commento merita la cianosi, sintoma di grande rilievo nel quadro morboso da noi descritto. Cianosi non significa altro che colorito bluastro della pelle per una alterazione della composizione del sangue in rapporto con l'emoglobina, che quando è satura di ossigeno assume il color rosso rutilante del sangue arterioso e quando invece la saturazione di ossigeno è deficiente al punto che un terzo della emoglobina normale (cioè circa 5 gr.) sia emoglobina ridotta, allora il sangue ha colorito cianotico e conferisce questo colorito alla pelle e alle mucose. La cianosi adunque è un fenomeno di ipoossiemia (cfr. Lundsgaard e van Slyke).

Il significato della ipoossiemia nella genesi dei fenomeni morbosi inerenti alla circolazione del sangue è noto da molto tempo, ma si deve riconoscere che soltanto in tempi recenti il concetto è stato ampiamente applicato nella patologia sperimentale e clinica, come risulta dal recente lavoro riasuntivo di Buchner (Kl. Woch., 1937).

Le conoscenze sulla ipoossiemia hanno fatto progressi notevoli da quando i fisiologi (e fra i primi va ricordato il nostro Mosso con le sue ricerche compiute al MonteRosa), si sono occupati della fisiologia dell'uomo nelle altitudini, dove l'aria è rarefatta, per cui la bassa tensione dell'ossigeno atmosferico crea una condizione di permanente ipoossiemia. È l'ipoossiemia che rende conto della cianosi, è la ipoossiemia che rende conto della poliglobulia presente in entrambi i nostri casi. Alla ipoossiemia si può attribuire

l'alterata funzione renale, onde l'iperazotemia, l'alterata permeabilità dei capillari, onde la formazione dell'edema. Ma ben più gravi conseguenze ha l'ipoossiemia sulla attività cardiaca, come è documentato dal fatto che, sebbene nei nostri casi al tavolo anatomico non risultassero lesioni delle coronarie, all'esame clinico elettrocardiografico erano ben manifesti i segni funzionali della alterata nutrizione del cuore destro (T 2 e T 3 invertita). Ciò si spiega tenendo conto del fatto che il cuore destro era molto ipertrofico e quindi sottoposto ad un lavoro atto a produrre l'ipertrofia. Si sa che quando aumenta il lavoro del cuore, per un meccanismo locale di autoregolazione circolatoria, aumenta la portata del circolo coronario che provvede così ad una maggiore nutrizione richiesta dal maggior lavoro. Se il sangue è povero di ossigeno e se un muscolo da esso nutrito è richiesto di maggior lavoro, è ovvio che possano manifestarsi i sègni della ipoossiemia, della insufficiente nutrizione. E ciò verosimilmente è avvenuto nei nostri due casi in cui vi era ipoossiemia e ipertrofia del ventricolo destro. Il ventricolo sinistro non ipertrofico, non soggetto ad un maggior lavoro, non risentiva i danni della ipoossiemia.

Ma quale poteva essere la causa di questo maggior lavoro del cuore destro? Ecco il problema patogenetico centrale del quadro morboso che abbiamo illustrato.

*
* *

Lo studio del problema patogenetico della insufficienza del cuor destro nei nostri casi da un lato deve partire dalla constatazione di una dilatazione e ipertrofia considerevole del ventricolo destro, con segni elettrocardiografici di prevalenza ventricolare destra e di insufficienza coronarica destra; dall'altro deve tener conto della constatazione anatomo-patologica che non esisteva nei nostri casi nessuna di quelle condizioni patologiche del cuore, della arteria polmonare, dell'apparato respiratorio, del torace, che possono essere causa di una alterazione emodinamica atta a produrre prima umento del lavoro del cuor destro, poi ipertrofia del cuor destro e infine insufficienza del cuor destro.

Un tipo di alterazione della funzione circolatoria, caratterizzato in molti casi da insufficienza pura del cuor destro, è stato oggetto di numerose pubblicazioni nell'ultimo decennio ed è quello che si osserva nel beri beri. Basta citare a questo proposito la monografia di Wenckebach sul cuore del beri beri. Come è noto il beri beri è una malattia da carenza di vitamina B_1, il cui quadro sintomatologico è caratterizzato da due gruppi di sintomi: una sindrome polineuritica e una sindrome di grave insufficienza circolatoria, con ingrandimento del cuore specialmente della metà destra, con ingrossamento del fegato, con rene da stasi, con edemi diffusi. La morte è morte cardiaca.

Da quando lo studio di questa malattia ha ricevuto impulso, per merito di Venckebach, dal punto di vista della patologia circolatoria, si è scoperto il beri beri un po' dovunque nelle regioni tropicali e subtropicali. In Europa non se ne conoscono casi autoctoni; nell'America del Nord sono stati riscontrati, anche in regioni non tropicali, rari casi di beri beri completo o frusto o latente.

Wenckebach, la cui attenzione era stata colpita dalle notizie sul beri

beri avute dal suo maestro di Anatomia patologica Pekelharing della Università di Utrecht, non avendo mai trovato nella sua mente una soluzione al problema del perchè della dilatazione del cuor destro, e del perchè di un rapido ispessimento del miocardio di questa cavità nello spazio di pochi giorni, nel 1931 si recò nell'isola di Giava e vi dimorò sette mesi raccogliendovi il materiale clinico ed anatomo-patologico esposto nella sua monografia sul cuore da beri beri. La conclusione degli studi di Wenckebach è che il cuore da beri beri è un cuore caratterizzato da un'enorme dilatazione della metà destra, con aumento di spessore della parete. L'emodinamica è alterata nel senso di un enorme aumento della pressione venosa.

Se la monografia di Wenckebach (1934) sta in prima linea fra gli studi sulle alterazioni dell'apparato circolatorio nella carenza da vitamina B_1, preziosi contributi alla conoscenza di questo argomento si trovano in parecchi altri lavori clinici e sperimentali pubblicati nell'ultimo quinquennio, specialmente nella letteratura americana, da studiosi che hanno avuto la opportunità di osservare i fenomeni circolatori da carenza di vitamina B_1 in centri ospedalieri bene attrezzati, specialmente per quelle determinazioni emodinamiche che Wenckebach non aveva potuto compiere alla Isola di Giava. La maggior parte di queste pubblicazioni sono ricordate nella bibliografia annessa ai recenti lavori riassuntivi di Vedder (1938), di M. B. Strauss (1938).

La casistica di sindromi riferibili a carenza di vitamina B_1 si è presentata, come abbiamo detto, abbastanza numerosa anche nell'America del Nord specialmente sotto forma di quadri morbosi nei quali intervengono, sì, altri fattori etiologici, che però non tolgono importanza patogenetica alla carenza da vitamina B_1.

Se nelle popolazioni orientali (Cinesi) il beri beri è dovuto principalmente a deficienza di vitamina B_1 in rapporto al valore energetico della dieta, costituita essenzialmente da riso brillato, nelle popolazioni dell'occidente la sintomatologia da carenza di vitamina B_1 va considerata principalmente in rapporto con fattori accidentali come l'alcoolismo (N. Price), la gravidanza, il diabete, i disordini gastro-intestinali.

In altre parole una dieta che contiene una sufficiente quantità di vitamina B_1 per un individuo normale, può risultare insufficiente per un individuo intossicato dall'alcool, con turbe intestinali da colite. Altrettanto dicasi per le donne in gravidanza.

Nonostante i grandi progressi compiuti nella chimica delle vitamine e anche per la B_1 che possediamo oggi in forma cristallina pura, nessuno può dire ancora quale sia la necessaria quantità quotidiana di vitamina B_1 per il mantenimento dell'equilibrio fisiologico delle funzioni. È ovvio che vi siano diverse esigenze individuali nello stato di salute e, a maggior ragione, nello stato di malattia.

La nozione fondamentale di fisiologia della vitamina B_1 sta in questo, che la quantità necessaria quotidiana di vitamina B_1 è proporzionale al peso del corpo, al valore calorico della dietra, al metabolismo. Tutte le condizioni che aumentano il metabolismo richiedono un aumento di vitamina B_1.

Veniamo ora a considerare nei suoi dettagli la sindrome circolatoria anatomo-clinica della carenza da vitamina B_1.

La conoscenza di questa sindrome è stata ampliata con i dati sperimen-

tali, che costituiscono già da soli un gruppo diricerche di grande interesse (Weiss, Haynes e Zoll).

Il carattere fondamentale, dal punto di vista anatomico, del cuore da beri beri è la dilatazione del cuor destro con grande prominenza del cono arterioso polmonare sulla faccia anteriore; il cuore sinistro, piccolo, viene spinto indietro. Il tratto intrapericardico della arteria polmonare è turgido. Le vene prossime al cuore sono anch'esse turgide e il fegato ingrossato (Wenckebach). La dilatazione del cuor destro, almeno nella prima fase della malattia, viene attribuita da Wenckebach piuttosto a ipotonia che a diminuzione della forza contrattile e la causa della distensione a un aumento dell'afflusso del sangue al cuore, di cui è prova anche l'aumento della pressione venosa (direttamente misurata da Wenckebach col metodo di Moritz e Tabora e riscontrata negli stadi finali fino a 30 cm. di acqua). Conclude Wenckebach che l'insufficienza del cuore nel beri beri è da riferirsi a debolezza e a ipotonia miocardica, come conseguenza di un eccessivo afflusso di sangue sotto forte pressione. L'ispessimento della parete miocardica del cuor destro viene attribuita da Wenckebach non ad una vera ipertrofia delle fibre muscolari, ma ad imbibizione di liquido.

La morte cardiaca è descritta come una morte da insufficienza respiratoria: « il malato dà l'impressione di avere un impedimento interno al respiro, per un ostacolo alla attività dei muscoli respiratori ». La sindrome è molto dolorosa e il dolore, descritto come lacerante e urente, viene localizzato all'epigastrio e al petto. Wenckebach non trovò notevoli alterazioni del ritmo: elettrocardiogramma normale.

Il quadro anatomo-clinico descritto da Wenckebach si è arricchito di numerosi altri dati che ne allargano la cornice e lo rendono molto più complesso, togliendogli in parte quella caratteristica fondamentale di insufficienza pura del cuor destro. L'aumento della pressione venosa si osserva nella maggioranza dei casi; talvolta però manca. (M. B. Strauss). Ciò non è in assoluto contrasto con le osservazioni di Wenckebach, il quale trovò talvolta una pressione di 8-10 cm. di acqua, valori che possono ancora considerarsi nell'ambito della norma.

La cianosi è un sintoma raro, il chè difficilmente si accorda col concetto anatomo-funzionale di una insufficienza pura del cuor destro. È stata osservata anche la insufficienza del cuore sinistro (M. Strauss).

Le ricerche elettrocardiografiche cliniche e sperimentali (M. B. Strauss; Weiss, Haynes e Zoll), dimostrano che sono frequenti alterazioni dell'elettrocardiogramma, specialmente per ciò che riguarda la T e ciò contrasta veramente con quanto aveva affermato Wenckebach.

Infine è da ricordare la modificazione di due valori emodinamici di grande importanza e cioè l'aumento della portata e l'aumento della velocità, analogamente a quanto si osserva nell'ipertiroidismo. È possibile la diagnosi di insufficienza circolatoria da carenza di vitamina B_1?

Gli studiosi americani suggeriscono i seguenti criteri:

1) la presenza nel quadro morboso di sintomi riferibili a carenza di vitamina B_1, come la polineurite, oppure di sintomi riferibili a carenza di altre vitamine del gruppo B_1 come la glossite e la dermatosi pellagrosa;

2) la notizia anamnestica di una insufficienza dietetica in vitamina B_1 oppure di una condizione (alcoolismo, disordini intestinali, diabete, gra-

vidanza ecc.), che renda insufficiente in vitamina B_1 una dieta apparentemente normale per ciò che riguarda questo fattore accessorio;

3) la scomparsa dei sintomi con la terapia mediante la vitamina B_1, somministrata ad alte dosi di 20-50 milligr. al giorno per via endovenosa.

Ognuno vede che le nostre conoscenze sulle alterazioni circolatorie riferibili a carenza assoluta o relativa di vitamina B_1 si sono notevolmente ampliate, non solo per ciò che riguarda la distribuzione geografica del processo morboso, ma anche per ciò che riguarda la complessità del quadro anatomo-clinico. Questo quadro così come l'aveva osservato e descritto Wenckebach in base alla grave casistica della Isola di Giava, era molto somigliante a quello delle nostre due malate, salvo il dato importante della cianosi intensa e costante nelle nostre ammalate, non frequente e non intensa invece nella insufficienza circolatoria da carenza di vitamina B_1.

Inoltre due valori emodinamici hanno dimostrato in uno dei nostri casi (Maria F.) un comportamento opposto e cioè la portata circolatoria diminuita e il tempo medio di circolo aumentato. Infine mancava nei nostri casi la sensazione molesta di battito cardiaco e quel particolare comportamento del tono arterioso periferico straordinariamente intenso e vibrato nel beri beri.

Non credo che sia il caso di porsi per le due nostre malate il problema di un cuore da carenza di vitamina B_1, perchè i dati anamnestici sono negativi, perchè fu inefficace la terapia fatta con vitamina B_1, endovena, nella F. Maria; rimane però il fatto di un cuore dilatato esclusivamente nella sua metà destra, con forte ipertrofia del ventricolo destro, senza alcuna di quelle alterazioni (polmonari e cardiache) che possono essere causa di un aumento di lavoro del cuore destro, per cui l'emodinamica, nel quadro morboso da noi descritto, è alterata e determina conseguenze funzionali simili a quelle del beri beri, cioè morte cardiaca per insufficienza del cuor destro, con pressione venosa molto elevata, ma con diminuita portata circolatoria e con diminuita velocità.

*
* *

Esclusa qualsiasi alterazione cardiaca o polmonare, l'aumento di lavoro del ventricolo destro può essere prodotto o da un aumento di afflusso del sangue al cuore o da un ostacolo al deflusso per ipertensione nell'arteria polmonare, o dai due meccanismi combinati.

Il concetto di una ipertensione venosa attiva (Pende, Condorelli), suggerisce un terzo meccanismo e cioè un afflusso normale al cuor destro, ma con una pressione maggiore.

Questo della ipertensione venosa attiva è un concetto su cui da molti anni insiste Pende e del quale l'espressione tipica sarebbe l'ipertensione venosa costituzionale. Sta di fatto che non solo nel campo clinico, ma anche nel campo dei fisiologi si ammette una innervazione veno-motoria nel senso della dilatazione e della costrizione sotto l'influenza del sistema nervoso vegetativo.

Quali possano essere le conseguenze sul cuore di un aumento permanente attivo della pressione venosa per aumentato tono costrittorio delle vene, sembra poterle arguire facilmente considerando che se il sangue entra

nel cuor destro sotto una maggior pressione, l'allungamento diastolico delle fibre muscolari debba essere maggiore e quindi maggiore il volume di scarico e il lavoro del cuore destro con conseguente dilatazione e ipertrofia. In verità il cuore è protetto dal danno di una eccessiva ipertensione diastolica per effetto di un aumento della pressione venosa: è noto il fenomeno di Bainbridge, il quale consiste in un aumento della frequenza del ritmo che segue ad un aumento della pressione delle vene cave. Si dovrebbe quindi arguire che i soggeti con ipertensione venosa attiva permanente, sono soggetti tachicardici: il che non era nei due casi da noi descritti.

Il concetto della ipertensione venosa attiva è stato anche recentemente applicato da Condorelli e da questo autore definito come una alterazione emodinamica che non altera la portata circolatoria e la gittata sistolica, che non si accompagna a rallentamento del circolo periferico, se si eccettua il fegato. Se tutto ciò possa verificarsi nella realtà, risulterà dimostrato sol quando saranno stati determinati in molti soggetti e contemporaneamente i valori emodinamici della portata, della gittata, della pressione venosa e arteriosa e si abbiano i controlli necroscopici del comportamento del cuore in simili contingenze di ipertensione venosa attiva, come unica alterazione della funzione circolatoria. Per ora queste nozioni ci mancano e ciò che possediamo non è che una concezione in gran parte dottrinale. Se la patologia sperimentale e l'osservazione clinica giustificano il concetto che vi siano transitori aumenti di pressione nelle vene per veno-costrizione, non è facile concepire un permanente stato di forte ipertensione venosa senza modificazioni degli altri valori emodinamici come la portata, la gittata sistolica e la velocità.

Se il concetto di una ipertensione venosa attiva pura, come causa di un aumento di pressione del cuore destro — e quindi di sovradistensione e sovrariempimento diastolico, di maggior lavoro e ipertrofia — non è documentata da fatti sicuri clinici o sperimentali, è ovvio che la mente si rivolga ad un altro meccanismo, cioè all'aumento della pressione nel piccolo circolo.

La fisiopatologia del piccolo circolo è dominata da meccanismi in parte diversi da quelli del grande circolo, perchè nel piccolo circolo la pressione nelle vene polmonari e la pressione nell'arteria polmonare si ritengono così strettamente collegate, che, salvo i casi del cor pulmonale e della iperpressione polmonare da iperafflusso (Chiovenda) per vizi congeniti, l'aumento della pressione in questa arteria viene concepito nella maggioranza dei casi come una fatale conseguenza dell'aumento della pressione nelle vene, il che non vale per il grande circolo.

Difatti gli aumenti di pressione nel piccolo circolo sicuramente noti, vengono sempre riferiti o al meccanismo dell'aumento di pressione retrograda dal cuore sinistro nelle vene polmonari e nella arteria polmonare oppure al meccanismo di una diminuzione del letto vascolare polmonare (come nella arteriosclerosi dell'arteria polmonare, nell'enfisema, nella sclerosi polmonare, ecc.), oppure all'iperafflusso che può essere unilaterale o bilaterale per vizi congeniti di cuore (meccanismo più frequente) per persistenza del dotto di Botallo (M. Chiovenda).

Quel fenomeno, così frequente nel grande circolo, di aumento di pressione arteriosa per restringimento del lume delle piccole arterie, se è stato

dimostrato sperimentalmente possibile anche nel territorio della polmonare, nel campo clinico non risulta ancora dimostrato con prove convincenti. Ciò può dipendere dalla mancanza di mezzi di indagine per la determinazione nel vivente della pressione della arteria polmonare. Ma dobbiamo per questo escludere la possibilità che, come esiste una ipertensione essenziale del grande circolo, possa esistere anche una ipertensione del piccolo circolo nel territorio della arteria polmonare per vaso-costrizione?

Verso la fine del secolo scorso le nozioni erano a questo punto anche per ciò che riguarda l'arteriosclerosi: era nota l'arteriosclerosi del grande circolo, ma non si conosceva l'arteriosclerosi isolata del piccolo circolo. Alla fine del secolo scorso si riconobbe dagli anatomo-patologi (Dionisi) che anche il piccolo circolo può essere primitivamente ed isolatamente colpito dalla arteriosclerosi. Pochi anni dopo, precisamente nel 1902, la documentazione anatomo-patologica della arteriosclerosi del piccolo circolo fu seguita dalla conoscenza del quadro clinico corrispondente, quadro clinico caratterizzato dalla cianosi intensa, onde il nome di cardiaci neri.

Nei nostri casi siamo forse di fronte ad una dilatazione e ipertrofia del cuor destro per ipertensione primitiva nel dominio della arteria polmonare?

Purtroppo la semeiotica non ci aiuta a risolvere il problema, poichè non abbiamo mezzi clinici per misurare la pressione arteriosa nel piccolo circolo e perciò dobbiamo limitarci a formulare l'ipotesi senza poter dimostrare, con metodologia adatta, se risponda o no ai fatti.

La ipotesi ha in proprio favore:

1) argomenti di analogia con quanto avviene nel grande circolo: è oggi universalmente ammessa l'ipertensione arteriosa essenziale come prodotto di una pura functio laesa di meccanismi regolatori della pressione arteriosa;

2) la ipertrofia e la dilatazione del ventricolo destro, come conseguenza di un maggior lavoro, senza lesioni del cuore sinistro, senza lesioni polmonari, senza vizi congeniti di cuore, con uno stato anemico dei polmoni alla necroscopia (caso F. Maria): questo fenomeno dell'anemia polmonare ha importanza in favore della vaso-costrizione dell'arteria polmonare;

3) la conoscenza sperimentale di fenomeni vaso-motori nell'arteria polmonare.

Riguardo al concetto della ipertensione venosa attiva come *functio laesa* isolata e primitiva, non si hanno in proposito fatti sperimentali o clinici che possano servire per la interpretazione dei nostri casi. Le vene e le venule hanno indubbiamente un'attività vaso-motoria, ma sui meccanismi che regolano queste attività possediamo soltanto nozioni frammentarie e ipotesi di lavoro. Certamente una ipertensione venosa attiva può aumentare l'afflusso di sangue al cuore e, se non interviene il fenomeno di Bainbridge, con l'aumentata distensione diastolica del ventricolo destro si produce anche un aumento di lavoro che ne giustifica l'ipertrofia. Comunque, per poter dare importanza patogenetica all'ipertensione venosa primitiva bisognerebbe conoscere questa forma di alterata emodinamica allo stato puro, cioè prima che intervenga, come conseguenza della dilatazione e della ipertrofia, la insufficienza del cuor destro.

La conoscenza dello scompenso cronico del circolo per insufficienza del cuor destro nei casi da noi descritti, qualunque sia l'etiologia e il meccanismo patogenetico, ha un'importanza dottrinale da un punto di vista fisiopatologico riguardante i disturbi del ritmo del cuore e un'importanza pratica dal punto di vista prognostico e terapeutico.

È veramente un fatto singolare che in entrambi i nostri casi (come anche nel cuore da beri beri) con un quadro così grave di scompenso cronico di circolo, il ritmo del cuore si mantiene regolare con una frequenza che fino alla fine ha oscillato fra 80 e 90 battiti al minuto.

Si legge in tutti i libri di patologia del circolo il capitolo della insufficienza delle orecchiette e si trova che essa è caratterizzata da quella alterazione della attività delle orecchiette stesse che si chiama fibrillazione. Essa salta fuori presto o tardi in ogni stenosi mitralica, in ogni insufficienza mitralica, quando evolvono col quadro dello scompenso cronico di circolo. Siccome nella èndocardite cronica mitralica si ha di solito dilatazione della orecchietta, la mente si appaga del concetto patogenetico che, essendo la orecchietta dilatata, non possa più funzionare bene e vada incontro perciò alla fibrillazione.

Nei nostri casi v'era una dilatazione enorme nella orecchietta destra, cioè in quella orecchietta in cui vi è il regolatore del ritmo cardiaco, cioè il nodo del seno. L'orecchietta adunque si è dilatata come una vescica, senza fibrillare, nemmeno nella agonia. Ciò dimostra l'insufficienza dei concetti patogenetici meccanicisti; il perchè non ha fibrillato è difficile dire, ma si può intanto affermare che la dilatazione della orecchietta destra non è causa sufficiente a farla fibrillare, anche in casi di grave scompenso cronico di circolo per insufficienza del cuor destro.

Sul significato prognostico della sindrome da noi descritta credo sia giustificato dire che esso è gravissimo.

Per ciò che riguarda la terapia mi limiterò a constatare che in questo tipo di insufficienza del cuor destro senza fibrillazione delle orecchiette, i preparati digitalici, come tutti gli altri cardiocinetici, hanno fallito, e unico sollievo per la seconda delle nostre inferme era la somministrazione di ossigeno, che attenuava le sofferenze della ipossiemia e faceva perfino scomparire certi disordini transitori del ritmo del tipo del bigeminismo extrasistolico.

Riassumendo, nei nostri due casi la base anatomica del grave scompenso cronico di circolo era rappresentata da dilatazione e ipertrofia del ventricolo destro con distensione del tronco polmonare e delle grosse vene, con altissima pressione venosa e diminuita portata circolatoria, con segni elettrocardiografici di insufficienza coronarica destra, con cianosi intensa e con edemi. Il circolo polmonare era scarsamente riempito e senza ostacoli (nel secondo caso il reperto necroscopico dimostrò uno stato anemico dei polmoni). Questo quadro anatomo-clinico di scompenso cronico di circolo per insufficienza del cuore destro presenta analogia con le gravi alterazioni circolatorie nella carenza di vitamina B_1. Dal punto di vista patogenetico, siccome i concetti della ipertensione venosa essenziale, dell'ipertensione venosa attiva hanno una troppo scarsa documentazione clinica e sperimentale, viene considerata anche l'ipotesi che tutto il quadro morboso sia da considerarsi come la conseguenza di una iniziale *functio laesa* pura, rappresen-

tata dalla ipertensione nel dominio dell'arteria polmonare per vaso-costrizione, concetto analogo a quello dell'insufficienza del ventricolo sinistro per ipertensione essenziale nel grande circolo arterioso.

Questo concetto patogenetico ha in proprio favore:

1) argomenti di analogia con quanto si verifica nell'albero arterioso del grande circolo;

2) la ipertrofia e la dilatazione del ventricolo destro senza lesioni polmonari, senza stasi polmonare, anzi con polmone anemico (caso F. Maria);

3) la conoscenza sperimentale di fenomeni vaso-motori dell'arteria polmonare.

RIASSUNTO.

Sono esposte due osservazioni anatomo cliniche riguardanti soggetti di sesso femminile, della età di 47-48 anni, con una sindrome clinica caratterizzata da grave scompenso cronico di circolo con cianosi intensa, edemi, con dilatazione e ipertrofia del ventricolo destro, con altissima pressione venosa e diminuita portata circolatoria, con segni elettrocardiografici di prevalenza destra e di insufficenza coronarica destra e con un quadro anatomo patologico caratterizzato da dilatazione e ipertrofia di alto grado del ventricolo destro.

L'A. mette in evidenza le analogie di questo reperto con il cuore da beri-beri.

Non essendo presente alcuna lesione valvolare del cuore sinistro o del cuore destro, non essendovi vizi congeniti, non essendovi nell'apparato respiratorio alcune delle lesioni conosciute del cor pulmonale (sclerosi, enfisema, arteriosclerosi della arteria polmonare, ecc.) viene considerata la ipotesi patogenetica che tutto il quadro morboso possa ritenersi la conseguenza di una iniziale functio laesa pura, rappresentata dalla ipertensione nel dominio della arteria polmonare per vaso costrizione.

BIBLIOGRAFIA.

Brunelli B. *Contributo sperimentale allo studio del regime tensivo nel piccolo circolo.* Fisiol. e Medic., 1933.

Chiovenda. M. *L'arteriosclerosi polmonare da iperafflusso.* Volume onoranze prof. Pepere Edit. Cappelli, 1936.

Condorelli L. *Accretion sans concrétion. Contribution à l'étude de la pathogénie des péricardites adhésives et de l'hypertension veineuse active.* La Pr. Méd., 1937, p. 1831.

Hochrein M. *Zur Pathologie u. Therapie d. Lungenkreislaufs.* Kl. Woch., 1938, S. 438.

Hochrein M. und. Keller Ch. J. *Beiträge zur Blutzirkulation im kleinen Kreislauf. III Mitteilung.* Arch. für Experim. Pathol. u. Pharmak. B. 166, 1932.

Hochrein M. und Matthes K. *Beiträge zur Blutzirkulation im kleinen Kreislauf. IV Mitteillung.* Arch. f. Experim. Pathol. u. Pharmak., B. 167, 1932.

Lundsgaard a. Van Slyke. *Cyanosis.* William, Baltimora, 1923.

Michelazzi M. *Fisiopatologia e Clinica della Circolazione venosa.* Rosenberg & Sellier, 1938.

Pende N. Trattato Sint. Patol. e Clin. Medica, II vol , p. 276, Ediz. Principato Messina, 1928.

Price N. *Alcoholic Beri-Beri.* Lancet, apr 1938.

Strauss M. *The therapeutic use of Vitamine B_1 in Polyneuritis a. cardiovascular Conditions.* Jl. Am. Med. Ass. 1938, vol. 110, p. 953.

Vedder. *The Pathologie of Beriberi.* Jl. Am. Med. Ass., 1938, vol. 110, p. 892.

Weiss F., Haynes F. e Zoll P. *Electrocardiographic manifestations a. the cardiac effect of drugs in vitamine B_1 deficiency in rat.* The Am. Heart Jl., vol. XV, n. 2.

Wenckebach K. *Das Beriberi Herz.* Springer, 1934.

III.

CLINICA DELLE MALATTIE NERVOSE E MENTALI DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: Prof. UGO CERLETTI.

Modificazioni della permeabilità emato-liquorale per sottrazione di Liquor.

Dott. LUCIO BINI, assistente.

Nonostante che moltissimi AA. si siano occupati dei vari problemi inerenti la barriera emato-liquorale, pochissimi hanno studiato il comportamento della permeabilità in seguito a sottrazione di Liquor.

Per il primo Nissl, descrisse un aumento del contenuto cellulare e dell'albumina nel liquido in seguito a punture lombari ripetute, praticate in soggetti malati. Schönfeld su 181 casi normali dal punto di vista neurologico, nel 17 % trovò aumento notevole di proteine (reazione di Nonne Appelt) dopo 1 fino a 100 giorni dalla sottrazione di Liquor. L'aumento maggiore risultò da 5 fino a 10 giorni dopo la prima puntura lombare.

Saad trovò in 8 casi nel liquido estratto con una seconda puntura lombare, in individui che accusavano disturbi provocati da una prima sottrazione di Liquor, un aumento lieve di cellule linfocitarie e di albumina. Secondo Pacifico modificazioni apprezzabili in seguito a puntura lombare si hanno soltanto in individui con Liquor patologico, mentre in quelli con Liquor normale non si ha alcuna variazione. Franceschetti e Pelimlin studiarono il comportamento del tasso proteico dopo punture lombari ripetute su conigli ed uomini: non trovarono nessuna modificazione patologica. Zanetti ha trovato, in individui con Liquor normale, solo lievissimo aumento di linfociti, 3-4 giorni dopo p. l.

Ossipoff studiò sperimentalmente le modificazioni citologiche e biochimiche del liquido cerebrospinale, dopo ripetute sottrazioni di esso. Su di un lotto di 12 cani praticò sette punture sotto occipitali, però alla sesta rimanevano soltanto 3 cani: gli altri erano stati eliminati per sintomi meningitici sopravvenuti in conseguenza delle sottrazioni di Liquor. Dopo le prime punture trovò aumento di albumina, lieve diminuzione dello zucchero e pleiocitosi. Nei campioni di Liquor prelevati ulteriormente, regredì per il primo il tasso proteico, poi lo zucchero ritornò alla norma, in ultimo diminuirono anche le cellule: le reazioni colloidali dettero sempre curve normali. Questo A. crede che le modificazioni sieno dovute « non ad una infiammazione delle meningi, ma ad una stimolazione temporanea delle funzioni di barriera ».

Le ricerche di cui finora abbiamo fatto cenno, si riferiscono solo alle modificazioni di alcuni componenti normali del Liquor, senza alcun riferimento ai quozienti emato-liquorali.

Ricerche più esatte sulle modificazioni della permeabilità emato-liquorale furono, per quanto a noi consta, per primo eseguite da Barbat. Questo A. dopo aver sottratto a malati luetici prima dell'iniezione del salvarsan quasi tutto il liquido c. r. mediante p. l., riscontrò nel 96 % dei suoi casi, presenza di arsenico, in campioni di Liquor prelevati dopo 24 ore.

Questi risultati però non furono confermati da Merthens e Mac Artur i quali non riscontrarono nessuna modificazione della permeabilità di barriera per l'arsenico, dopo sottrazioni abbondanti di Liquor. Anche Labord non notò modificazioni della permeabilità in seguito a punture sotto occipitali ripetute praticate su cani.

Hahn pubblicò nel 1927 un caso di idrocefalo cronico con psicosi periodica atipica, il quale migliorò notevolmente dopo p. l. ripetute con estrazione abbondante di Liquor, pur essendo la pressione di poco superiore alla norma. Per il giovamento ottenuto nel malato dopo la sottrazione del Liquor, l'A. pensò ad una modificazione della permeabilità e fece controlli saggiandola con il metodo del Bromo. Dopo aver prima bromizzato il p. per qualche giorno e controllato la normalità del quoziente e. l. per il Bromo, praticò una seconda p. l. dopo 6 giorni: le stesse esperienze ripetè in altri 12 malati. Quasi sempre trovò nei campioni di Liquor, prelevati con la seconda e terza p. l. il quoziente del bromo più piccolo in confronto al precedente. L'A. spiega i suoi reperti con l'aumento della permeabilità per il bromo, provocata dall'abbondante sottrazione di Liquor.

In conclusione le ricerche compiute sulla modificazione della permeabilità emato-liquorale mediante sottrazioni di liquido hanno portati i vari AA. a conclusioni contraddittorie, lasciando la questione ancora insoluta. Dobbiamo infatti considerare a sè le ricerche di Nissl, Schönfeld, Franceschetti ecc., i quali hanno solamente ricercato le modificazioni proteiche e cellulari dopo ripetute sottrazioni di liquido, perchè dai loro risultati non si può in alcun modo giudicare della eventuale presenza di modificazione della barriera. L'aumento di detti costituenti è con molta probabilità, solamente l'espressione di una irritazione meningea provocata dall'abbondante deflusso di liquido; per lo meno non ci sembra sia facile poter dimostrare il contrario. Rimane dunque un molto esiguo numero di ricercatori i quali abbiano veramente saggiato le alterazioni delle funzioni di barriera prodotte dalla sottrazione di liquido. Fra questi AA. alcuni affermano esistere senza alcun dubbio un aumento della permeabilità nelle suddette condizioni sperimentali (Barbat e Hahn). Un ugual numero di ricercatori riferisce invece di non aver notato nessuna modificazione (Labord, Mac Artur e Mertens). È da porre in particolare rilievo che in queste ricerche, per la permeabilità della medesima sostanza (arsenico), gli AA. non sono d'accordo: Barbat infatti ammette un notevole passaggio di questa sostanza nel liquido, mentre Mac Artur e Mertens negano che ciò avvenga.

L'interesse di questo problema si rivelò a noi durante precedenti ricerche sulle modificazioni umorali del Liquor nello shock insulinico. Nella letteratura sull'argomento sono degni di rilievo i risultati non perfettamente concordanti ottenuti da vari AA. nei riguardi del comportamento della glicorrachia in rapporto alla glicemia. Alcuni ricercatori videro durante il coma insulinico, diminuire le sostanze riducenti del Liquor, proporzionalmente a quelle del sangue, sebbene con un certo ritardo rispetto a quest'ultimo (Kasa-

hara e Uretan, Gukowsky e Wasilkowska, Rathery e Sigwald). Dameshek, Myerson e Stephenson invece, misero in evidenza che la glicoracchia non subisce apprezzabili variazioni quantitative, fino a 1 ora e mezza dopo l'iniezione endovenosa di dosi d'insulina sufficienti a produrre il coma in ipoglicemia. Particolarmente interessante a questo riguardo ci sembra l'osservazione di Rathery e Sigwald i quali praticando una sola p. l. in un malato in coma insulinico trovarono una glicorrachia di 1 per mille mentre la glicemia era di 0,45 per mille.

Nelle ricerche fatte dai vari AA., erano state praticate nello stesso soggetto (o animale da esperimento), una o più sottrazioni di Liquor e la quantità prelevata variava notevolmente nei vari esperimenti: in ogni modo ci risultò evidente, che non fosse stata presa in considerazione l'eventuale possibilità di una modificazione del quoziente di permeabilità emato-liquorale, per una prima sottrazione di Liquor. Nelle nostre su citate ricerche in proposito credemmo perciò di non scarso interesse valutare questo dato. A questo scopo in un primo gruppo di malati prelevammo un solo campione di Liquor, durante il coma profondo; in un secondo gruppo praticammo due prelevamenti mediante p. l. ripetute, una prima di praticare l'iniezione di insulina, l'altra nel coma. Orbene nel primo gruppo riscontrammo che il tasso della glicoracchia risultava nei limiti della norma o poco al di sotto, quando la glicemia era notevolmente abbassata (inversione del quoziente e. l.); invece nel gruppo di malati nei quali vennero praticati due prelevamenti di liquido, uno prima della somministrazione d'insulina, l'altro dalla prima ora fino alla seconda ora del coma, si riscontrò il tasso della glicorrachia sempre inferiore a quello della glicemia.

Credemmo logico concludere dalle nostre ricerche che la glicorrachia, durante la prima e seconda ora del coma insulinico, subisce lievi o nulle modificazioni, in contrapposto al notevole abbassamento della glicemia. La preventiva sottrazione di Liquor invece, produce modificazioni di barriera, che permettono una attivazione degli scambi, il cui risultato è un abbassamento più accentuato dello zucchero del Liquor, spesso proporzionale a quello del sangue.

Di questo fattore non tennero conto gli AA. che successivamente ripresero lo studio del comportamento della glicorrachia nel coma insulinico, ottenendo perciò risultati contraditori e spesso poco chiari. Così Zehausen ed Erb, che hanno praticato, nei loro malati due sottrazioni di Liquor (dopo la prima ora dall'iniezione e nel coma profondo) riferiscono di aver trovato sempre un evidente abbassamento della glicorrachia, che affermano addirittura sia un fedele specchio del decorso del coma. Fischer, che ha praticato un vario numero di sottrazioni di Liquor nei singoli pazienti, riconosce alla curva glicorrachidea un andamento progressivamente discendente, fino alla seconda, terza ora, ma afferma che nella maggioranza dei casi non è possibile di stabilire una curva definitiva e che è da escludersi che esista un parallelismo dei valori dello zucchero del Liquor e decorso del coma.

Ci è sembrato perciò interessante riprendere lo studio di questo problema completandolo nei suoi particolari, per poter trarre conclusioni più degne di fede. Ciò non tanto per inquadrare definitivamente il valore delle modificazioni del tasso glicorachideo, nella genesi del coma insulinico, ma più per lo scopo generico di studiare il controverso problema delle modificazioni

della barriera e. l. per sottrazione del liquido c. r. E l'interesse di queste ricerche non è soltanto teorico ma si ripercuote sui problemi della pratica clinica: sono note infatti le difficoltà che si riscontrano nella penetrazione del sistema nervoso, di quasi tutti i medicamenti introdotti nel circolo sanguigno, ed i molti tentativi fatti per favorirlo: sia mediante l'introduzione delle sostanze terapeutiche nello speco meningeo, sia cercando di rendere la barriera più permeabile (piretoterapia, meningiti asettiche), sia infine col rendere i medicamenti stessi più facilmente permeanti per il tessuto nervoso (Cerletti).

Quantunque è ormai ben noto che altro è barriera emato-encefalica e altro barriera emato-liquorale e che non è affatto sicuro che le sostanze presenti nel Liquor penetrino senz'altro nel sistema nervoso, tuttavia è certo che il riscontrare una determinata sostanza introdotta nel sangue, in forte concentrazione nel liquido c. r. è buon dato di presunzione, per pensare che essa agisca anche direttamente sul tessuto nervoso.

*
* *

In queste nostre prime esperienze abbiamo voluto mantenere il più possipile le condizioni fisiologiche. Ci è sembrato perciò opportuno saggiare le modificazioni della permeabilità di sostanze normalmente contenute sia nel sangue che nel Liquor. Ciò allo scopo di evitare l'introduzione, spesso in alte dosi, di elementi che normalmente non circolano nell'organismo, poichè ci è ignota l'eventuale azione che essi potrebbero esercitare direttamente sulla permeabilità di barriera. Anche per questa ragione abbiamo creduto opportuno praticare le nostre ricerche sulle modificazioni della permeabilità, per lo zucchero, la cui distribuzione fra sangue e Liquor segue in condizioni normali, leggi fisse e ben stabilite. Altra condizione che abbiamo cercato di ottenere nelle nostre esperienze è stata quella di non provocare, per lo meno in maniera sensibile, irritazione meningea. A questo scopo la sottrazione di liquido, praticata per ricercare la eventualità di alterazioni della barriera, è stata sempre non molto cospicua, mai superiore agli 8 cc. Abbiamo inoltre obbligato il malato dopo la puntura lombare a mantenere rigorosamente posizione orizzontale, con il capo allo stesso livello del rachide. È noto che con queste cautele in individui normali non si hanno nelle prime 12 ore quasi mai, segni che autorizzano a presupporre stati di irritazione meningea.

Come si è già detto per lo scopo del nostro lavoro interessano particolarmente i risultati ottenuti in precedenti nostre ricerche nei malati in shock ipoglicemico. Per primo abbiamo voluto ripetere queste esprienze in un numero di malati maggiore ed accertarci se eventualmente avesse influenza sui dati della determinazione, il fatto che i malati fossero in coma. Una seconda serie di esperienze è stata praticata invertendone le condizioni, aumentando cioè il tasso glicemico del sangue e controllando il comportamento della glicorrachia, sia prelevando a distanza un solo campione di Liquor, sia sottraendo prima dell'esperimento, una determinata quantità di Liquor e determinando, dopo un opportuno periodo di tempo, il passaggio dello zucchero nello speco meningeo.

Il metodo da noi usato per la determinazione dello zucchero è quello di Hagedon-Jensen. Le determinazioni furono sempre praticate su due campioni di sangue e di Liquor ed i risultati furono ritenuti esatti solo quando lo scarto delle due determinazioni era di un valore trascurabile.

*
* *

Riportiamo dapprima i risultati ottenuti in schizofrenici durante il coma ipoglicemico. Nella tabella n. 1 sono riferiti i tassi della glicemia e delle glicorachie di un gruppo di 10 malati, nei quali furono determinati in un periodo di coma profondo, in media dopo 1-2 ore dall'inizio della perdita di coscenza, cioè in media dopo 4 fino a 6 ore dal momento in cui fu praticata l'iniezione d'insulina. Il numero di unità di insulina usate nei vari pazienti è molto variabile: nei nostri casi da 55 a 220 unità.

Le determinazioni furono praticate, solamente dopo 5-6 ore dall'inizio dell'azione insulinica, perchè è noto che a detta distanza di tempo la glicemia subisce un relativo rialzo, dopo un rapido e più cospicuo abbassamento, che

TABELLA N. 1.

Caso	Glicemia / Glicorachia	Quoziente
1) N. N., a. 32: 36 iniezioni, 55 unità p. l. fatta dopo 2 ore di coma	glicemia = 0,44 ‰ glicorachia = 0,58 ‰	q. = 0,76
2) C. L., a. 35: 45 iniezioni, 80 unità p. l. dopo ore una e mezza di coma	glicemia = 0,40 ‰ glicorachia = 0,49 ‰	q. = 0,82
3) C. A., a. 23: 92 iniezioni, 220 unità p. l. dopo ore 1,15 di coma	glicemia = 0,38 ‰ glicorachia = 0,31 ‰	q. = 1,23
4) B. L., a. 19: 69 iniezioni, 120 unità p. l. dopo 50 minuti di coma	glicemia = 0,33 ‰ glicorachia = 0,42 ‰	q. = 0,78
5) T. E., a. 25: 34 iniezioni, 105 unità p. l. dopo ore 1,20 di coma	glicemia = 0,45 ‰ glicorachia = 0,42 ‰	q. = 1,05
6) F. T., a. 21: 20 iniezioni, 110 unità p. l. dopo 2 ore di coma	glicemia = 0,58 ‰ glicorachia = 0,63 ‰	q. = 0,93
7) G. N., a. 21: 16 iniezioni, 100 unità p. l. dopo 2 ore di coma	glicemia = 0,43 ‰ glicorachia = 0,65 ‰	q. = 0,66
8) R. F., a. 35: 26 iniezioni, 60 unità p. l. dopo 2 ore e ½ di coma	glicemia = 0,51 ‰ glicorachia = 0,77 ‰	q. = 0,67
9) S. G., a. 24: 57 iniezioni, 70 unità p. l. dopo 1 ora e ½ di coma	glicemia = 0,42 ‰ glicorachia = 0,80 ‰	q. = 0,53
10) B. G., a. 27: 21 iniezioni, 150 unità p. l. dopo ore 1,45 di coma	glicemia = 0,49 ‰ glicorachia = 0,69 ‰	q. = 0,71

MEDIE

Glicemie = 0,44 ‰ Glicorachie = 0,58 ‰ Quozienti = 0,75

si verifica nelle prime ore. Non abbiamo voluto tener conto del primo abbassamento della glicemia, per la sua breve durata, che non poteva essere sufficiente, perchè potesse avere una proporzionale ripercussione sul tasso del glucosio nel Liquor.

Per brevità non abbiamo riportato nelle varie tabelle i risultati degli usuali esami di laboratorio, che furono praticati in ogni campione di Liquor prelevato. Essi diedero sempre risultati compresi nella normalità, se si eccettuano due osservazioni (osservazioni 5 e 7 della prima tabella), in cui nel campione di Liquor prelevato con la seconda puntura lombare si trovò una lieve iperalbuminosi (0,40-0,45). Questo reperto, di cui abbiamo già discusso, in un nostro precedente lavoro, non è eccezionale nei malati durante il coma insulinico. Quantunque non sia stato ancora sufficientemente spiegata la sua genesi, non crediamo possa infirmare le conclusioni che trarremo dalle nostre ricerche, sia per la sua rarità, sia perchè quando è presente, non si accompagna ad alcun particolare comportamento del ricambio idro-carbonato.

Come si può vedere dalla precedente tabella in tutti i malati da noi esaminati la glicemia si è trovata notevolmente più bassa della norma: la media della glicemia è di 0,44. I tassi della glicorrachia rappresentano cifre piuttosto basse, però la maggior parte si trovano ancora nel limite della normalità. In casi singoli si sono trovate cifre addirittura superiori alla norma. Queste ultime osservazioni non possono certo spingerci alla conclusione paradossale che, durante l'ipoglicemia insulinica, il tasso dello zucchero nel Liquor aumenti. È noto infatti che non di rado i malati in trattamento da shock insulinico, al di fuori del coma, presentano un tasso di zucchero nel sangue, e quindi anche nel Liquor, superiore alla norma, sia per le forti quantità di zucchero che il malato ingerisce, sia probabilmente per una modificazione del ricambio idrocarbonato, provocata dal trattamento stesso e di ciò avremo una prova nel gruppo seguente di esperimenti. (Vedi pag. 8). In ogni modo, ciò che interessa per le nostre ricerche, è il fatto che la media della glicorachia è ancora nei limiti della norma (0,58) e che essa è superiore alla media delle glicemie (0,44), dimodochè il quoziente e. l. risulta invertito (media dei quozienti = 0,75). Da queste osservazioni vengono confermate le deduzioni tratte da altri AA. (Dameshek, Myerson, Stephenson, ecc.). i quali hanno già osservato che, durante il coma insulinico, l'abbassamento del glucosio nel liquido c. r. subisce un notevolissimo ritardo rispetto a quello del sangue. È quindi di grande importanza per lo scopo delle nostre ricerche controllare se, mediante preventive sottrazioni di una certa quantità di liquido, sia possibile variare la velocità della regolazione nella distribuzione di glucosio fra sangue e Liquor. Nella tabella seguente (N. 2) sono riportati i dati tratti dalle ricerche compiute in un altro gruppo di schizofrenici in trattamento insulinico, ai quali prima dell'iniezione veniva, mediante p. l., sottratta una modica quantità di Liquor (circa 8 cc.): la seconda p l. è stata praticata durante il coma, a distanza variabile da 1 a 2 ore dal suo inizio, quindi 4-6 ore dopo la prima sottrazione di Liquor.

Nella tabella n. 2 si può notare che il tasso dello zucchero nel sangue e nel Liquor prima del trattamento insulinico è in genere, sebbene di poco superiore alla norma. Sono le glicorachie che risultano più frequentemente e cospicuamente innalzate. Questo comportamento si può spiegare tenendo presente che per provocare il risveglio, e nelle ore ad esso seguenti, i malati ricevono abbondanti razioni di idrati di carbonio, le quali innalzano la glicemia oltre la norma, e, con un certo riguardo, anche la glicorrachia. Nel successivo periodo. che va dal pasto serale (circa le ore 18), fino alla mattina suc-

TABELLA N. 2.

1ª p. l. = prima dell'iniezione d'insulina

2ª p. l. = durante il coma insulinico

	glicemia	glicorachia	q.
1) S. R., a. 40: 42ª iniezione, 105 unità			
1ª p. l.	0,79 ‰	0,76 ‰	1,04
2ª p. l.	0,49 ‰	0,32 ‰	0,53
2) M. L., a. 34: 13ª iniezione, 130 unità			
1ª p. l.	1,08 ‰	0,88 ‰	1,23
2ª p. l.	0,45 ‰	0,43 ‰	1,05
3) B. L., a. 19: 76ª iniezione, 125 unità			
1ª p. l.	1,08 ‰	0,63 ‰	1,71
2ª p. l.	0,47 ‰	0,41 ‰	1,15
4) C. A., a. 23: 101ª iniezione, 200 unità			
1ª p. l.	0,90 ‰	0,65 ‰	1,38
2ª p. l.	0,32 ‰	0,27 ‰	1,18
5) S. C., a. 29: 56ª iniezione, 125 unità			
1ª p. l.	1,40 ‰	0,82 ‰	1,71
2ª p. l.	0,45 ‰	0,48 ‰	0,96
6) P. F., a. 33: 15ª iniezione, 60 unità			
1ª p. l.	1,32 ‰	0,67 ‰	1,97
2ª p. l.	0,67 ‰	0,50 ‰	1,34
7) G. G., a. 37: 37ª iniezione, 160 unità			
1ª p. l.	1,34 ‰	1,02 ‰	1,31
2ª p. l.	0,27 ‰	0,16 ‰	1,69
8) L. A., a. 23: 44ª iniezione, 50 unità			
1ª p. l.	1,33 ‰	0,85 ‰	1,56
2ª p. l.	0,74 ‰	0,40 ‰	1,85
9) B. G., a. 27: 68ª iniezione, 105 unità			
1ª p. l.	1,08 ‰	0,55 ‰	1,78
2ª p. l.	0,42 ‰	0,30 ‰	1,40
10) M. L., a. 34: 40ª iniezione, 150 unità			
1ª p. l.	1,40 ‰	0,68 ‰	2,06
2ª p. l.	0,55 ‰	0,31 ‰	1,77

MEDIE

	Glicemie	Glicorachie	Quozienti
1ª p. l.	1,17 ‰	0,74 ‰	1,57
2ª p. l.	0,48 ‰	0,36 ‰	1,39

cessiva, i malati rimangono nel più rigoroso digiuno, per cui la glicemia deve necessariamente diminure. La conseguente diminuzione di zucchero nel Liquor avviene con ritardo: questo ritardo molto probabilmente è la causa per cui al mattino seguente più frequentemente della glicemia (media = 1,17), si trova una glicorachia più alta della norma (media = 0,74): quindi un quoziente e. l. piuttosto basso (media = 1,57).

Le determinazioni eseguite in questo gruppo di malati durante il coma, dimostrano che il tasso di glucosio nel sangue ha subìto un notevole abbassamento (media = 0,48) ed anche quello del Liquor è sensibilmente diminuito (media = 0,36), pur risultando, in proporzione, la diminuzione minore. Ne risulta che il q. e. l. non si abbassa molto, rimanendo sempre al di sopra dell'unità (media = 1,39). Possiamo dunque concludere, facendo il confronto con quanto si è ottenuto in relazione al primo gruppo di ammalati, che sicuramente la sottrazione di Liquido da noi eseguita negli individui prima dell'iniezione di insulina, che provocò il coma, ha modificato gli scambi tra sangue e Liquor. Questa modificazione viene rilevata da un abbassamento della glicorachia sensibilmente più cospicuo di quello avvenuto nel gruppo di malati di controllo (vedi tab. n. 1).

* * *

Allo scopo di vedere se il grave shock insulinico per sè stesso potesse essere responsabile della modificazione da noi riscontrata nel q. e. l., abbiamo eseguito ricerche di controllo su malati, nei quali si era somministrata una dose di insulina sufficiente ad abbassare la glicemia, ma non capace di provocare lo shock.

TABELLA N. 3

Controlli

Caso	Puntura	Valori	Quoziente
1) C. V., a. 32: Schizofrenia . . .	1ª p. l.	glicemia = 0,93 ‰ glicorachia = 0,68 ‰	q. = 1,37
Iniez. 80 U. ins. Abbattimento lieve, sudorazione . . . . 2ª p. l. dopo 4 ore.	2ª p. l.	glicemia = 0,34 ‰ glicorachia = 0,15 ‰	q. = 2,25
2) G. G., a. 33: Psicopatia costituzionale	1ª p. l.	glicemia = 0,94 ‰ glicorachia = 0,49 ‰	q. = 1,92
Iniez. 30 U. ins. Sudorazione, astenia . . . . 2ª p. l. dopo 4 ore.	2ª p. l.	glicemia = 0,66 ‰ glicorachia = 0,38 ‰	q. = 1,77
3) G. F., a. 23: Epilessia	1ª p. l.	glicemia = 1,05 ‰ glicorachia = 0,60 ‰	q. = 1,75
Iniez. 40 U. ins. Abbattimento profondo, sete, sudoraz. . 2ª p. l. dopo 5 ore.	2ª p. l.	glicemia = 0,43 ‰ glicorachia = 0,30 ‰	q. = 1,43
4) F. M., a. 43: Epilessìa . . .	1ª p. l.	glicemia = 1,14 ‰ glicorachia = 0,54 ‰	q. = 2,3
2ª p. l. a distanza di 4 ore.	2ª p. l.	glicemia = 1,23 ‰ glicorachia = 0,56 ‰	q. = 2,4
5) B. C., a. 22: Frenastenia . .	1ª p. l.	glicemia = 1,00 ‰ glicorachia = 0,52 ‰	q. = 1,92
2ª p. l. a distanza di 5 ore.	2ª p. l.	glicemia = 1,05 ‰ glicorachia = 0,60 ‰	q. = 1,72
6) M. P., a. 31: Isteria	1ª p. l.	glicemia = 0,98 ‰ glicorachia = 0,57 ‰	q. = 1,72
2ª p. l. a distanza di 4 ore e ½	2ª p. l.	glicemia = 0,95 ‰ glicorachia = 0,56 ‰	q. = 1,69

Per escludere anche la possibilità, invero molto poco probabile a priori, che la sola P. L. di per sè stessa potesse portare modificazioni della glicorrachia, indipendentemente dalla regolazione di barriera, è stato eseguito un controllo, determinando il q. e. l. mediante due punture lombari, a distanza di 4-5 ore una dall'altra, senza far subire ai malati alcun trattamento.

Come si può vedere dalla tabella n. 3 (oss. n. 1, 2 e 3) le modificazioni della glicemia e della glicorrachia prodotte da dosi di insulina non sufficienti a produrre lo shock, sono dello stesso ordine di quelle riscontrate nei malati in coma. Anzi l'osservazione n. 1 dimostra che l'abbassamento della glicemia fu tanto cospicuo da provocare addiritttura un aumento del q. e. l.

Dai dati riportati nella stessa tabella (oss. 4-5-6) si può constatare che il quoziente emato-liquorale del glucosio rimane praticamente invariato per la sottrazione di Liquor, mediante puntura lombare, quando non venga variata il valore della glicemia.

Possiamo quindi concludere che la sottrazione di una modica quantità di Liquor (in media 6-8 cc.) in individui nei quali si provoca un abbassamento della glicemia, conduce un più rapido scambio fra sangue e Liquor in modo che vengono ripristinati i normali rapporti tra questi due umori.

*
* *

Una terza serie di ricerche è stata da noi praticata invertendo l'andamento delle esperienze. Si è voluto cioè vedere se ad un aumento del glucosio nel sangue corrispondesse, in un determinato periodo di tempo, un proporzionale aumento della medesima sostanza del Liquor, Ciò allo scopo di verificare se la sottrazione di una determinata quantità di liquido c. r. modificasse la velocità di scambio fra i due umori, per il glucosio analogamente a quanto si è osservato, nella ipoglicemia insulinica.

Come abbiamo già accennato, risulta dalla letteratura che l'aumento della glicemia provoca un proporzionale aumento della glicorrachia, solo dopo un sensibile ritardo (Disertori, Kafka, ecc.). Le ricerche in proposito sono però molto scarse e spesso non attendibili per lo scopo del nostro lavoro, perchè praticate mediante successive sottrazioni di liquido c. r. Abbiamo perciò creduto opportuno anzitutto compiere rigorose ricerche di controllo producendo un aumento di glucosio nel sangue e controllando, dopo un determinato periodo di tempo il valore del q. e. l. di questa sostanza mediante una sola sottrazione di liquido. Beninteso nel valutare questi nostri dati abbiamo presupposto che, negli individui in esperimento, il q. e. l. fosse stato normale, poichè per il principio che guida le nostre ricerche, non potevano avere alcun dato di controllo. A questo scopo abbiamo scelto malati affetti da forme morbose (in genere funzionali) nei quali non viene abitualmente riconosciuta alcuna modificazione nel ricambio dello zucchero. In ogni modo per lo scopo delle nostre ricerche, questa questione viene ad essere di secondaria importanza, perchè noi ci baseremo non sul calcolo in cifre assolute, ma su rapporti con altri gruppi di malati per i quali (nella valutazione delle medie) si può affermare esservi in generale la stessa fonte di eventuali e poco probabili errori.

Per aumentare il tasso dello zucchero nel sangue non abbiamo usato mai introduzione parenterale di questa sostanza. Siamo sempre invece ricor-

si alla ingestione di 400 fino a 600 gr. di saccarosio, somministrato frazionatamente durante 4 ore. Ciò abbiamo fatto allo scopo di evitare un rapido passaggio della sostanza nel circolo sanguigno, con successiva rapida eliminazione della stessa; per dare cioè tempo alla possibilità degli scambi attraverso la barriera emato-liquorale.

Nella tabella n. 4 sono riportati i risultati di un gruppo di malati nei quali fu praticata una sola p. l. 3-5 ore dopo ingestione di saccarosio.

TABELLA N. 4.

Caso			
1) B. T., a. 50: Diagnosi: stato di eccitamento transitorio. Prende 600 gr. di zucchero. Dopo 4 ore p. l.	glicemia = 0,92 ‰	glicorachia = 0,42 ‰	q. = 2,19
2) C. F., a. 25: Diagnosi: epilessia. Trattamento c. s.	glicemia = 0,94 ‰	glicorachia = 0,42 ‰	q. = 2,24
3) I. F., a. 44: Diagnosi: nevrosi traumatica. Trattamento c. s.	glicemia = 0,90 ‰	glicorachia = 0,51 ‰	q. = 1,79.
4) P. L., a. 15: Diagnosi: isteria. Prende 400 gr. di saccarosio. Dopo 3 ore p. l.	glicemia = 1,26 ‰	glicorachia = 0,76 ‰	q. = 1,65
5) F. A., a. 36: Diagnosi: psicosi maniaco-depressiva; stato depressivo Prende 600 gr. di saccarosio. Dopo 3 ore e ½ p. l.	glicemia = 1,37 ‰	glicorachia = 0,77 ‰	q. = 1,79
6) S. E., a. 15: Diagnosi: epilessia. Prende 600 gr. di saccarosio. Dopo 3 ore e ½ p. l.	glicemia = 2,00 ‰	glicorachia = 1,00 ‰	q. = 2,00
7) F. A., a. 36: Diagnosi: epilessia. Prende 500 gr. di saccarosio. Dopo 3 ore e ½ p. l.	glicemia = 1.60 ‰	glicorachia = 0,73 ‰	q. = 2,19
8) A. F., a. 52: Diagnosi: epilessia. Prende 400 gr. di saccarosio. Dopo 4 ore p. l.	glicemia = 1,73 ‰	glicorachia = 0,98 ‰	q. = 1,76
9) D. C., a. 26: Diagnosi: stato delirante. Prende 400 gr. di saccarosio. Dopo 2 ore e ½ p. l.	glicemia = 1,24 ‰	glicorachia = 0,75 ‰	q. = 1,65

MEDIE

Glicemia = 1,33 ‰ Glicorachie = 0,82 ‰ Quozienti = 1,91

Come si può vedere nella precedente tabella (n. 4), in 3 degli individui in esperimento (oss. n. 1, 2 e 3) ad onta della somministrazione di zucchero si sono osservate delle glicemie nei limiti ancora normali. Se però noi consideriamo che questi individui hanno presentato un q. e. l. sempre superiore alla media normale, anzi in due di essi superiore al limite normale massimo, dobbiamo logicamente concludere che le glicemie da noi trovate, rappresentino cifre superiori a quelle che, detti individui, hanno di norma. In altre parole si tratta, con ogni probabilità di soggetti con normale gli-

cemia a digiuno, molto bassa. Quindi i risultati ottenuti in questi malati possono benissimo esser presi in considerazione nelle nostre ricerche.

Tutti gli altri individui hanno mostrato un aumento al di sopra del limite normale massimo della glicemia, più o meno cospicuo. La media di queste glicemie è uguale a 1,33 ‰. Il tasso della glicorrachia, se si eccettuano le osservazioni 1, 2 e 3 delle quali già abbiamo dato spiegazioni, è in tutti gli individui rappresentato da cifre vicine al limite massimo o addirittura superiore. Però osservando il valore del q. e. l. nei singoli individui si constata che esso è in ogni caso alto, qualche volta addirittura superiore al limite normale massimo (oss. 1, 2 e 7): la media di questi quozienti risulta di 1,91. Ciò significa che anche dopo 4 ore di continua iperglicemia, come abbiamo mantenuto i nostri malati, il passaggio dello zucchero nel Liquor è avvenuto in percentuale inferiore a quella sufficente a stabilire il normale rapporto fra i due umori.

Questi dati confermano i risultati riportati nella letteratura e in certo modo li completano. Gli AA. affermano in genere che un periodi di tempo di 2 fino a 3 ore è in media sufficiente perchè si ripristini il normale equilibrio fra sangue e Liquor. Ma questi AA., come abbiamo accennato, hanno quasi sempre praticato più di una sottrazione di liquido. I nostri dati dimostrano invece che, se non viene praticata alcuna p. l. preventiva di controllo, questo equilibrio non è ancora stabilito fino alla quarta ora della iperglicemia.

In un'ultima serie di ricerche ai malati prima della somministrazione di saccarosio venivano sottratti 6-8 cc. di Liquor; indi venivano trattati come i malati del gruppo precedente. Nella tab. n. 5 sono riportati i risultati delle determinazioni praticate in questo gruppo di individui.

In tutti questi malati il tasso delle glicemie e delle glicorachie, determinate nella prima prelevazione di sangue e di liquido c. r., si è mantenuto nei limiti della norma. Infatti la media delle glicemie è uguale a 1,07 ‰; delle glicorachie a 0,62 ‰. La media dei quozienti e. l. è di 1,75. Nelle seconde determinazioni, cioè dopo somministrazione di zucchero, le glicemie in tutti gli individui furono riscontrate superiori al limite massimo. In media 1,45 ‰; la glicorachia in questa seconda determinazione risultò, in tutti i casi, molto superiore alla media normale ed in parecchi addirittura superiore al limite normale massimo. (Oss. 1, 2, 7 e 10). Il q. e. l. tranne nelle oss. n. 1, si è sempre abbassato. Nell'osservazione n. 5, 7, 9, 10, è disceso al di sotto della cifra normale minima. Nella osservazione n. 2 è risultato addirittura invertito. La media di questi q. e. liquorali è di 1,45.

Se noi confrontiamo quest'ultima cifra con la media dei q. e. l. nelle determinazioni del precedente gruppo di malati (1,91), possiamo constatare che la sottrazione di liquido ha sicuramente influenzato lo scambio di barriera per il glucosio. La prima media è infatti nettamente superiore alla normale (1,91), molto vicino al limite superiore massimo; la seconda (1,45) invece è addirittura inferiore al limite normale minimo.

Nella seconda serie di ricerche, eseguite su pazienti nei quali si è cercato di innalzare il tasso degli idrati di carbonio, i risultati nei riguardi di quanto si voleva dimostrare sono meno grossolani e persuasivi che nella prima serie di esperimenti. Ciò trova una logica spiegazione se si considera che in questi ultimi, si ottenne mediante l'iniezione di insulina, una diminuzione

TABELLA N. 5.

Caso	Puntura	Valori	Quoziente
1) M. F., a. 17: Schizofrenia . . Prende 600 gr. di saccarosio;	1ª p. l.	glicemia = 0,99 ‰ glicorachia = 0,74 ‰	q. = 1,33
Dopo 4 ore	2ª p. l.	glicemia = 1,64 ‰ glicorachia = 1,02 ‰	q. = 1,60
2) P. L., a. 23: Epilessia . . . Prende 400 gr. di zucchero	1ª p. l.	glicemia = 1,17 ‰ glicorachia = 0,80 ‰	q. = 1,46
per sonda. Dopo 4 ore . .	2ª p. l.	glicemia = 1,28 ‰ glicorachia = 1,47 ‰	q. = 0,87
3) M. E., a. 29: Stato depressivo Prende 400 gr. di zucchero.	1ª p. l.	glicemia = 1,24 ‰ glicorachia = 0,65 ‰	q. = 1,90
Dopo 3 ore	2ª p. l.	glicemia = 1,28 ‰ glicorachia = 0,73 ‰	q. = 1,75
4) G. M., a. 43: Neurite del nervo VI e VII . . . . . Prende 500 gr. di zucchero.	1ª p. l.	glicemia = 1,03 ‰ glicorachia = 0,63 ‰	q. = 1,63
Dopo 3 ore	2ª p. l.	glicemia = 1,24 ‰ glicorachia = 0,78 ‰	q. = 1,59
5) P. E., a. 35: Stato delirante (schizofrenia p. calmo) . . Prende 400 gr. di zucchero.	1ª p. l.	glicemia = 0,94 ‰ glicorachia = 0,58 ‰	q. = 1,62
Dopo 4 ore	2ª p. l.	glicemia = 1,28 ‰ glicorachia = 0,93 ‰	q. = 1,22
6) B. I., a. 28: Isteria . . . . Prende 400 gr. di zucchero.	1ª p. l.	glicemia = 0,96 ‰ glicorachia = 0,44 ‰	q. = 2,18
Dopo 4 ore	2ª p. l.	glicemia = 1,60 ‰ glicorachia = 1,00 ‰	q. = 1,60
7) S. C., a. 16: Epilessia . . . Prende 500 fr. di zucchero.	1ª p. l.	glicemia = 0,93 ‰ glicorachia = 0,52 ‰	q. = 1,79
Dopo 3 ore e ½	2ª p. l.	glicemia = 1,65 ‰ glicorachia = 1,12 ‰	q. = 1,47
8) M. S., a. 26: Psicoastenia . . Prende 500 gr. di zucchero.	1ª p. l.	glicemia = 1,09 ‰ glicorachia = 0,60 ‰	q. = 1,82
Dopo 3 ore e ½	2ª p. l.	glicemia = 1,49 ‰ glicorachia = 0,91 ‰	q. = 1,64
9) D. E., a. 36: Psicosi maniaca depressiva (stato depressivo) . . . . Prende 400 gr. di zucchero.	1ª p. l.	glicemia = 1,22 ‰ glicorachia = 0,59 ‰	q. = 2,04
Dopo 3 ore	2ª p. l.	glicemia = 1,35 ‰ glicorachia = 0,90 ‰	q. = 1,56
10) S. T., a. 58: Psicopatia costituzionale . . . . Prende 500 gr. di zucchero.	1ª p. l.	glicemia = 1,16 ‰ glicorachia = 0,67 ‰	q. = 1,73
Dopo 4 ore	2ª p. l.	glicemia = 1,47 ‰ glicorachia = 1,16 ‰	q. = 1,27

MEDIE

	Glicemie	Glicorachie	Quozienti
1ª p. l.	1,07 ‰	0,62 ‰	1,75
2ª p. l.	1,45 ‰	1,01 ‰	1,45

della glicemia molto notevole: di 1/2, 1/3 dalle cifre iniziali, quindi ne risulta uno scarto più evidente con quelle della glicorrachia. Nella seconda serie di ricerche invece, l'innalzamento della glicemia, come si è visto, è stato sempre modico, quindi meno evidente risulta lo scarto nei confronti delle cifre di glicorrachia. Anche in questo gruppo di esperienze avremmo, quasi di certo, potuto ottenere dei brillanti risultati, con notevoli differenze di cifre, praticando ripetute iniezioni endovenose con forti quantità di glucosio, ma come si è già detto, ciò non sarebbe stato corretto per l'andamento delle esperienze. In ogni modo tenendo presente queste riserve, che danno spiegazioni della minore evidenza dei risultati, si può concludere che la seconda serie di esperimenti, abbia confermato le deduzioni tratte dal primo gruppo di malati, nei riguardi delle modificazioni della permeabilità di barriera, prodotta da una sottrazione di Liquor.

RIASSUNTO E CONCLUSIONI.

Scopo delle presenti ricerche è determinare l'influenza che la sottrazione di liquido produce sullo scambio emato-liquorale del glucosio. È stato perciò provocato in due differenti gruppi di malati l'aumento e rispettivamente la diminuzione del glucosio nel sangue e controllata l'influenza che, queste mutate condizioni, provocano sul tasso della glicorrachia, sia in individui a cui era stata precedentemente praticata sottrazione di liquido, sia nei controlli senza mutare le condizioni idro-dinamiche nello speco meningeo.

I controlli hanno dimostrato che, tanto la diminuzione quanto l'aumento del glucosio nel Liquor, segue con notevole ritardo ed incompletamente le corrispondenti modificazioni del tasso del glucosio nel sangue. La sottrazione di piccole quantità di liquido c. r. (6-8 cc.) influenza molto sensibilmente la velocità ed il valore di questo scambio, riportandolo rapidamente molto vicino alle condizioni fisiologiche.

Se cerchiamo di darci spiegazione del meccanismo di azione della sottrazione del liquido dobbiamo ammettere che non è sufficiente, come pensano alcuni AA., invocare la formazione di una nuova quantità di liquido, presso a poco uguale a quella estratta, la quale porti con sè i costituenti capaci di stabilire l'equilibrio, con le mutate condizioni del sangue.

Ciò possiamo dire perchè la quantità di liquido da noi prelevata (6-8 cc.) è molto esigua, in confronto di tutta la quantità contenuta nel cavo meningeo, ma soprattutto per le particolari considerazioni che possiamo fare nei malati in shock insulinico. Infatti per spiegare l'abbassamento della glicorrachia che si produce in quest'ultimo gruppo di malati dopo la sottrazione di liquido, non possiamo ammettere la penetrazione di una analoga quantità di liquido molto povera di zucchero. Che, se anche questa fosse completamente priva di glucosio, data la sua esigua quantità (un 20° del liquido contenuto nel cavo), non potrebbe far variare che in maniera trascurabile il tasso di glucosio del Liquor in toto. Nè si può pensare che con il nuovo liquido penetri insulina nel cavo rachideo. È noto che l'insulina introdotta nel Liquor non ha nessuna azione sul glucosio; ciò prescindendo anche dalla

constatazione fatta da alcuni AA., che la barriera emato-liquorale è impermeabile alle molecole di insulina (Supniewki, Iscikawa, Geiling).

Bisogna perciò ammettere che le modificazioni, da noi constatate dopo sottrazione di liquido, siano in rapporto ad una vera attivazione dei normali scambi tra sangue e liquido in tutte e due le direzioni.

LAVORI CITATI.

Barbat. The Journal of the Americ. Medic. Associat., vol. 70, 1918.
Bini. Riv. Sper. di Freniatria, vol. LXI, fasc III, 1937.
Id. Estratto degli atti del Convegno della terapia moderna sulla schizofrenia indetto dalla Soc. Lombarda di Medicina, novembre 1937.
Brahme. *Arsen in Blut und Zerebrospinalflüssigkeit.*
Cerletti. Riv. di Freniatria, vol. XLII, fasc. II-III, 1917.
Dameshek, Myerson and Stephenson. Arch. of Neurol. a. Psych., 33, pag. 1, 1935.
Disertori. *Saggio di fisiopatologia del Liquor.* Ed. Pozzi, 1937.
Fischer M. Policlinico, Sez. Prat., 18, pag. 851, 1938; e Klin. Wschr., 130, 1938.
Franceschetti e R. Pelmlin. Klin. Wochenschrift, vol. I, 1928.
Haan. Pschr. f. Psychiatrie, vol. 67, pag. 272, 1928.
Id. *Weitere Beobachtungen über die Wirkung Ausgiebiger. P. L.*
Gukowschi e Wasilkowsca. Polska gaz. lek., 5, pag. 419, 1926. (Com. r. Soc. de biol., 94, pag. 549, 1926).
Heilig u. H. Hoff. Klin. Wochenschrift, pag. 249, 1924.
Kafka. *Die Zerebrospinalflüssigkeit.* Ed. Springer, 1932.
Labord. Thèse Toulouse, 1925.
Mertens u. Mc. Artur. Arch. of neurology, vol. 76, pag. 574.
Ossipoff. Mschr. f. Psychiatrie, vol. 88, pag. 104, 1934.
Pacifico. Riv. di Patologia nerv. e ment., vol. 43, pag. 215, 1937.
Riser. *Le liquide cephalorachidien.*
Saad. Ann. de Urol. vénér., 18, pag. 881, 1925.
Supniewki, Iscikawa, Geiling. Journal of biol. chem., 74, pag. 241, 1921.
Zanetti. Minerva Medica, 2, pag. 174, 1932.
Zehauser u. Erb. Klin. Wschr., 48, pag. 1864, 1937.

Roma, 1939 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier. C. Frugoni, dir - A Pozzi, resp.

Anno XLVI — Roma, 1° Marzo 1939 - XVII — Num. 3

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

PREZZI D'ABBONAMENTO ANNUO AL « POLICLINICO » PER IL 1939

Singoli:	Italia	Estero	Cumulativi:	Italia	Estero
(1) Alla sola sezione pratica (settimanale)	L. 70 —	L. 115	(2) Alle due sezioni (pratica e medica) . .	L. 110	L. 165
(1-a) Alla sola sezione medica (mensile) . .	L. 55 —	L. 65	(3) Alle due sezioni (pratica e chirurgica)	L. 110	L. 165
(1-b) Alla sola sezione chirurgica (mensile)	L. 55 —	L. 65	(4) Alle tre sezioni (prat., med. e chirur.)	L. 140	L. 195

Un numero separato della Sezione Medica o della Chirurgica L 6; della Pratica L. 4,00

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Clinica Medica Generale della R. Università di Roma

Direttore: Prof. C. Frugoni

Considerazioni critiche su 33 casi di pneumotorace spontaneo

per i dottori Mario Austoni e Luigi Marfori (1)

Nel 1937 appariva, edita a Buenos Aires, un'interessante monografia di M. Castex e E. Mazzei, che s'intitola: « Nuovi studi sul pnx spontaneo ». Essa apre allo studio dell'eziologia del pnx spontaneo orizzonti nuovi e pone il problema ezio-patogenetico e prognostico del pnx spontaneo su basi finora sconosciute, tali da consentire e giustificare uno studio critico e obiettivo dell'argomento.

Ben definito nella sua sintomatologia il pnx spontaneo presenta ancor oggi molte incertezze circa i fattori eziologici determinanti. Riconosciuta da tempo l'eventualità della formazione di un pnx spontaneo nel corso o come primo sintoma di una tubercolosi polmonare latente, si è generalizzata questa constatazione fino a considerare il pnx spontaneo quasi esclusiva manifestazione della tbc. pleuro-polmonare.

Courmount, West, Cruice, Eichorst, ritengono ch'esso complichi nel 2-5 % dei casi la tbc. polmonare; a medesime conclusioni giungono Lebert e West, il quale ultimo conclude, sulla base di accurate statistiche, che oltre il 90 % dei pnx spontanei è riferibile al bacillo di Koch. Altri Autori riferiscono percentuali meno elevate; secondo le osservazioni fatte da Bach in 38 anni negli Ospedali di Vienna, la tbc. sarebbe in causa nel 77 %. Si ritiene quindi come causa di gran lunga più frequente dell'insorgenza del pnx spontaneo una lesione specifica pleuro-polmonare, di cui l'episodio acuto pneumotoracico sarebbe un sintoma non raro. In proporzione molto

(1) Il lavoro spetta in parti eguali ai due Autori

minore altri fattori intervengono nell'eziologia del pnx spontaneo. L'enfisema polmonare si complica raramente con il pnx spontaneo: i casi descritti nella letteratura sono pochissimi. In una statistica di Hayashi su 67 pnx spontanei solo 3 erano su base d'enfisema polmonare: si tratta generalmente di un episodio terminale di grave prognosi che interviene in soggetti oltre i 40 anni d'età con precedenti d'enfisema polmonare bene evidenti e di antica data.

L'asma è pur essa responsabile, seppure in piccola percentuale, dell'insorgenza di pnx spontaneo. Castex e Mazzei hanno raccolto nella letteratura mondiale solo 12 casi di pnx spontaneo in individui asmatici: i precedenti asmatici risalgono a molti anni e l'episodio pneumotoracico si instaura per lo più durante un attacco asmatico con le caratteristiche cliniche abituali. La prognosi è generalmente favorevole e sopratutto in dipendenza della malattia fondamentale.

È importante far rilevare che nei casi di pnx spontaneo descritti finora in soggetti asmatici o enfisematosi non è stato constatato nè reazione pleurica nè rialzo febbrile, al contrario di quanto si osserva quasi costantemente nei pnx spontanei d'origine specifica ove l'inquinamento del cavo pleurico con tutte le sue conseguenze (pleurite reattiva e temperatura febbrile) è la regola (Frugoni).

Tralasciando di considerare l'ascesso polmonare e le cisti di echinococco, data l'eventualità rara che si complichino con un pnx spontaneo, e gli agenti traumatici di scarso interesse medico, sono ancora da prendere in considerazione per l'insorgenza del pnx spontaneo, le pneumopatie acute (polmoniti, broncopolmoniti).

In questo campo ha speciale importanza l'età infantile: sono sopratutto i pediatri che hanno descritto numerosi casi di pnx spontaneo nel corso di affezioni acute polmonari non specifiche. In Francia numerosi casi di pnx spontaneo non tubercolare della prima infanzia, sono stati raccolti nella tesi di Meinier; inoltre da noi Cozzolino, Cocchini e Rossi, Cisi ne hanno sottolineato la frequenza.

Recentemente è stata richiamata l'attenzione sull'evenienza di pnx spontaneo nel corso di pneumopatie acute dell'adulto. Nel 1934 Minet e Houcke su 57 casi di pneumopatie acute osservate nella Clinica Medica della Charité a Parigi hanno riscontrato 5 casi di pnx spontaneo, di cui l'indagine clinica, il reperto radiologico ripetuto e il decorso particolarmente favorevole hanno reso molto poco probabile l'eziologia specifica. Gli Autori propendono piuttosto per la formazione di vescicole enfisematose circoscritte responsabili in seguito alla loro rottura, della penetrazione di gas nel cavo pleurico.

Come è facile intendere in tutti questi casi lo stabilirsi del pnx spontaneo è dovuto ad una lesione pleuro-polmonare provocata dalle varie cause morbose che abbiamo rapidamente ricordato. Si tratta di un episodio acuto sintomatico della malattia fondamentale la quale è per lo più, la tbc. polmonare: si è infatti invocato per il prodursi di tale complicazione o la perforazione di una caverna o la colliquazione di nodi caseosi ovvero anche la rottura di un tubercolo obsoleto della pleura. Il pnx spontaneo sarebbe quindi, eccettuati i pochi casi riferibili ad enfisema, asma o pneumopatie, non specifiche, o il primo sintoma di tbc. polmonare latente o l'esito ulteriore e la complicanza di un processo specifico conclamato del polmone.

La clinica ci insegna tuttavia che a volte si instaura acutamente in indivui giovani, senza tare morbose nè precedenti patologici, un pnx spontaneo con decorso particolarmente favorevole. In questi casi l'indagine clinica e radiologica non riescono a mettere in evidenza alcuna lesione pleuropolmonare di tipo specifico. Inoltre il decorso, costantemente benigno, è diverso da quello che siamo abituati a vedere in soggetti specifici. Manca infatti versamento pleurico, non appare rialzo febbrile, non si stabiliscono aderenze e, ciò che è più importante, non residuano al polmone nè si evidenziano in seguito, quelle alterazioni anatomiche, radiologicamente ben conosciute, caratteristiche della tbc. polmonare.

Si è venuto così isolando un quadro morboso a sè stante, con caratteristiche cliniche ben determinate: il cosiddetto pnx spontaneo benigno.

Il suo quadro sintomatologico è il seguente: il soggetto in pieno benessere, molto spesso senza compiere alcun sforzo, è colpito improvvisamente da intenso dolore all'emitorace. Si instaura subito dispnea più o meno intensa, a volte cianosi: il paziente accusa senso di malessere generale con limitazione respiratoria notevole, dato che il pnx è per lo più totale per l'assenza nella gran maggioranza dei casi di lesioni pleuriche precedenti. All'esame obiettivo si riscontrano tutti i segni classici di raccolta gassosa nel cavo pleurico accanto al reperto clinico e radiologico del collasso polmonare. Il decorso ulteriore è singolarmente benigno: il dolore in pochi giorni scompare al pari della dispnea che si attenua rapidamente dato che il pnx è di regola chiuso. Un lieve rialzo febbrile è l'eccezione, non compare reazione pleurica.

Nel termine di 30 giorni in media il paz. è in condizioni del tutto normali e salvo il caso di recidive, nulla è reperibile sia clinicamente che radiologicamente dell'affezione subita.

Questo quadro clinico è stato oggetto di numerose osservazioni; in Francia già nel 1862 Proust descriveva alcuni casi di pnx spontaneo benigno. In seguito Argry (*Thèse de Paris*, 1887) riferisce su alcune osservazioni cliniche analoghe, poi Galliard, in una nota dal titolo « Du pheumotorax simple et de sa curabilité » ne definisce la sintomatologia, la prognosi e la terapia e osservandone la comparsa sopratutto in giovani sani, da 20 a 30 anni, lo chiama « pneumotorax des conscrits ».

Seguono i contributi apportati sull'argomento da Courcoux e Lereboullet e poco dopo le analoghe osservazioni di Kyaergaard raccolte nei Paesi Scandinavi. In Germania nel 1912 Nikolsky descrive 147 casi di pnx spontaneo benigno ponendone in evidenza la costante e rapida guarigione, mentre rileva l'incertezza dell'ezio-patogenesi dell'affezione.

Dorendorf nel 1926 e Friesdorf nel 1927 richiamano ancora l'attenzione su questa forma di pnx spontaneo benigno, che merita, secondo questi Autori, la denominazione di pnx spontaneo essenziale.

In America il pnx spontaneo benigno è pure oggetto di studio: ricordo fra i vari Autori, Kahn che descrivendo nel 1923 alcune osservazioni cliniche, conclude negando il fattore specifico nell'eziologia del pnx spontaneo benigno. Recentemente in Italia Salaris, Muggia e altri sostengono l'esistenza di un pnx spontaneo benigno essenziale non riferibile a lesione tubercolare del polmone. Benchè ancora incerta e discussa l'eziologia di questa forma benigna di pnx spontaneo si va dunque affermando l'opinione che a base del processo stiano momenti ezio-patogenetici diversi e se a volte

è in causa l'infezione tbc., essa non è in atto, ma si tratta di processi cicatriziali, esiti lontani di una tbc. pregressa e completamente estinta.

Lyundahl nel 1918 già esclude nel pnx spontaneo benigno un'eziologia sempre tubercolare, nel 1922 Fischer-Wassels, in base a ricerche anatomiche, sostengono l'importanza di vescicole apicali cicatriziali, concezione questa ripresa qualche anno dopo da Hirschbeck e avvalorata dal risultato di ulteriori indagini anatomo-patologiche.

Recentemente precise osservazioni cliniche, radiologiche e toracoscopiche di Castez, Mazzei e Pardal hanno confermato l'esistenza, in molti individui colpiti da pnx spontaneo benigno, di vescicole sotto-pleuriche (burbuyas sub-pleurales) alla cui rottura si dovrebbe attribuire l'episodio acuto pneumotoracico. Queste vescicole sotto-pleuriche sarebbero gli esiti lontani di lesioni precedenti, o espressione di enfisema interstiziale marginale o, raramente, di malformazioni congenite.

Di fronte a questa revisione dei concetti ezio-patogenetici del pnx spontaneo, revisione d'interesse dottrinale, ma anche e sopratutto di valore pratico per il nuovo orientamento terapeutico e prognostico che ne deriva, ci parve utilo lo studio sistematico, condotto secondo criteri puramente clinici, di alcuni casi di pnx spontaneo.

CASISTICA PERSONALE.

Riferiamo succintamente i dati che abbiamo potuto raccogliere sopra i 33 casi riuniti dal materiale della nostra Clinica, buona parte dei quali (1/3 circa) costituisce il fondamento della nostra personale esperienza.

Essi sono stati raccolti in un periodo di tempo che va dal 1921 al 1938.

La cifra elevata di casi da noi riportati non deve lasciar inferire che il Pnx spontaneo sia affezione relativamente frequente: ma il pnx è affezione didatticamente così suggestiva, che nelle cliniche universitarie, le quali hanno un diritto di scelta sugli ammalati che entrano nei grandi nosocomi, non è affatto raro trovarne più casi contemporaneamente.

Seguendo le idee di Castex e Mazzei, abbiamo suddiviso i nostri casi secondo concetti etiopatogenetici e clinici. Verremo perciò esponendo le varie storie secondo i seguenti gruppi:

a) pnx spontaneo benigno;
b) » » di sospetta ma non comprovata natura specifica o in terreno tbc.;
c) » » tbc.;
d) » » in asmatici ed enfisematosi;
e) » » nelle affezioni acute e croniche polmonari non specifiche.

Di ogni caso l'osservazione, l'esposizione della storia e la classificazione sono state condotte con la massima obbiettività e senza alcuna idea preconcetta, onde poter trarre veramente e soltanto dallo studio clinico di numerosi casi, quell'insegnamento che da esso è sempre venuto all'infuori di ogni premessa teorica o dottrinale.

Per ogni gruppo ci siamo tenuti ad un ordine cronologico. Per brevità sono state omesse tutte quelle ricerche che non sono di diretto interesse.

Ci siamo preoccupati di rivedere a distanza di tempo (da 3 mesi a 10 anni) quei casi di cui soltanto una indagine ulteriore poteva convalidare la

benignità della affezione. Questa nostra revisione fu eseguita attraverso esami clinici e radiologici. Per quelli poi deceduti in ambiente ospitaliero abbiamo raccolto anche il reperto autopsico.

In una tabella riuniamo tutta la casistica con le principali caratteristiche.

1° GRUPPO: PNX. SPONTANEO BENIGNO.

Caso I. — Sprov. Luigi, anni 21, studente (8 novembre 1935-4 dicembre 1935) (*). Anamnesi famigliare e fisiologica negativa. 7 mesi fa, dopo raffreddamento, dolore all'emitorace D. e dolori alle ginocchia; febbre a 38°; con salicilato guarì in cinque giorni circa. Tuttavia alcuni giorni dopo insorse ittero che regredì in 15 giorni circa. Tre giorni prima dell'entrata in clinica, dopo lungo viaggio, improvvisamente, senza sforzi il p. fu colto da dolore intenso all'emitorace D., dolore che impediva la respirazione profonda, ma non il movimento. E. O.: Respiro 32. Polso 100. Temperatura 37°,3. Pressione 115/65 (Riva-Rocci). A D. lieve diminuzione di espansibilità dell'emitorace F. V. T. diminuito. Lieve ipofonesi alla base. Respiro fievole con leggero soffio bronchiale. Al disopra dell'ottusità suono ipersonoro. Il giorno dopo, l'ottusità della base D. è molto più evidente e raggiunge la spina della scapola e si sposta facilmente coi cambiamenti di posizione. Condizioni generali ottime. Temp. 37°,5, sfebbrato definitivamente in 3ª giornata. Esame radiologico all'ingresso: idropneumotorace D. Moncone polmonare ben compreso a tutto spessore. Normale il campo polmonare di S. Mediastino leggermente spostato: non aderenze. Sangue: Hb. 75; Gl. rossi 5.000.000, non diatesi emorragica. Cutireazione alla tubercolina: + — —. B. K. nello sputo: negativo. Pressione endopleurica — 4; — 8. Vengono estratti 20 cc. di liquido che ha aspetto di sangue venoso puro e che non coagula. Microscopicamente: globuli rossi ben conservati; globuli bianchi nei rapporti normali. Pressione pleurica: — 8; — 10. Si introducono 350 cc.di aria. Pressione finale: — 4; — 5. Inoculazione in cavia e coltura negative. Esame radiologico del 27 novembre: scarso versamento nel seno D. Bolla d'aria invariata. Polmone senza alterazioni. Il 3 dicembre vengono estratti ancora 50 cc. di liquido siero-emorragico ed il giorno seguente il p. abbandona la clinica. Visto dopo 3 mesi il p. si trova in perfetta salute; fa dello sport. Non ha più avuto alcun disturbo

Diagnosi: Pnx. spontaneo D. con emotorace a decorso particolarmente benigno.

Caso II. — Di Greg. Armando, di anni 31, muratore (17 novembre 1935-28 novembre 1935).

Precedenti famigliari negativi. Forte fumatore. Tifo a 8 anni. Da un paio di mesi un po' di tosse ed espettorato alla mattina. 11 giorni fa, dopo una giornata di lavoro regolare, mentre era a letto, si svegliò improvvisamente con acutissimo dolore trafittivo all'emitorace S. in regione sottoascellare. Non tosse, non dispnea, non rialzi febbrili. Imbarazzo, nei movimenti vivaci e dolore nei profondi atti respiratori. E. O.: Condizioni generali ottime. Respiro 24. Polso 60. Torace: Fremito abolito nelle regioni sopra e sottospinosa S. Timpanismo. Base S. abbassata e poco espansibile. Qualche rantolo e qualche sibilo in tutto l'ambito. Respiro scarso nella zona sopradetta. B. K. nell'espettorato: negativo. Cutireazione alla tubercolina: + — —. Pressione pleurica ± O; — 2. Radiografia: Pnx. S. marginale parziale che dall'apice si porta in basso e all'esterno fino al V spazio intercostale ove scompare. Nulla a carico dei campi polmonari tranne un forte aumento del disegno a tipo vascolare e specie degli ili. Basi regolari e mobili con seni liberi. Decorso apirettico e caratterizzato da rapida diminuzione della obbiettività, fino a completo benessere dopo 25 giorni. *Diagnosi: Pnx. spontaneo S. a decorso particolarmente benigno.* Rivisto dopo 3 anni. È sempre stato bene, tranne che due anni fa ha visto ripetersi la sintomatologia pneumotoracica, che durò per 10 giorni, fu molto più attenuata e non l'obbligò al riposo. Attualmente obiettiva negativa. Alla radiografia (20 giugno 1938) non più segni di pnx. Apici bene rischiabili. Diaframmi bene mobili. Nei campi polmonari, tranne un leggero aumento del disegno polmonare, a D. più che a S, non si notano alterazioni parenchimali. Cutireazione alla tubercolina: + — —.

Caso III. — Gui. Renato, anni 23, meccanico (10 novembre 1936-16 dicembre 1937).

Due sorelle del paz. hanno avuto forme pleuriche guarite bene. Muti i precedenti

(*) Questo caso venne studiato e pubblicato da R. Vio. *Policlinico*, Sez. Prat., 32, 1445, 1936.

Numero	NOME	Età	Sesso	Mestiere	Lato del PNX	Versamento Pleurico	Febbre	Cutireaz. T.B.C.	Tipo del PNX	Decorso	Giorni di malattia
1	prov. Luigi . .	21	U	Studente	D.	Emotorace	— — —	+ — —	Chiuso	Benigno	30
2	Di Greg. Armando	31	U	Muratore	S.	Ass.	— — —	+ — —	Chiuso	Benigno	25
3	Gui. Renato. . .	23	U	Meccanico	S.	Lievissimo	— — —	— — —	Chiuso	Benigno	37
4	Gugl. Alberto . .	27	U	Autista	S.	Ass.	— — —	— — —	Chiuso	Benigno	10
5	Petr. Fulvio. . .	18	U	Biscottiere	S.	Abbondante	+ — —	— — —	Chiuso	Favorevole	70
6	Tib. Gino . . .	24	U	Agricoltore	D.	Abbondante	+ — —	+ — —	Chiuso	Favorevole	54
7	Ros. Maria . . .	25	D	d. d. c.	D.	Abbondante	+ — —	— — —	A valvola	Sfavorevole	250
8	La Gras. Basco. .	25	U	Impiegato	S.	Ass.	+ — —	+ — —	Chiuso	Benigno	46
9	Pasc. Guglielmo .	30	U	Impiegato	S.	Lieve	+ + —	— — —	Chiuso	Benigno	30
10	Conv. Luigi . . .	22	U	Elettromec.	D.	Ass.	— — —	— — —	Chiuso	Benigno	15
11	Verd. Amelia . .	43	D	d. d. c.	D.	Lieve	+ — —	+ — —	Chiuso	Recidivante	210
12	S. Di Teul. Paolo.	34	U	Ingegnere	S.	Lieve	+ + —	— — —	Chiuso	Benigno	20
13	Gal. Luigi . . .	27	U	Contadino	S.	Abbondante	+ + —	— — —	Chiuso	Infausto	180
14	Non. Vito. . .	31	U	Fuochista	D.	Ass.	— — —	— — —	Chiuso	Benigno	25
15	Fior. Antonia . .	35	D	d. d. c.	D.	—	— — —	+ + +	Chiuso	Favorevole	> 30
16	Ross. Giovanni. .	8	U	Scolaro	S.	Ass.	+ + —	+ — —	Chiuso	Sfavorevole	—
17	Cic. Edoardo . .	28	U	Commesso	D.	Ass.	+ + —	+ + —	Chiuso	Infausto	18
18	Ras. Mario . .	29	U	Autista	D.	Ass.	+ — —	+ + —	A valvola	Sfavorevole	> 30
19	Addis. Wanda . .	22	D	Levatrice	S.	Ass.	+ + —	+ + —	Chiuso	Favorevole	50
20	De C. Triestina .	18	D	d. d. c.	D.	Abbondante	+ + +	+ + —	Chiuso	Sfavorevole	50
21	Nicol. Vittoria . .	18	D	d. d. c.	S.	Pres.	+ + +	+ + +	A valvola	Infausto	150
22	Val. Lina. . . .	26	D	d. d. c.	S.	Pres.	+ + +	+ + —	Chiuso	Sfavorevole	> 30
23	Cher. Giuseppe .	29	U	Possidente	S.	Ass.	+ + —	+ + —	Chiuso	Sfavorevole	—
24	Quatt. Francesco .	21	U	Meccanico	D.	Ass.	— — —	— — —	Chiuso	Recidivante	> 40
25	March. Italo . .	46	U	Vetturino	D.	Ass.	— — —	+ — —	Chiuso	Benigno	34
26	Emil. Maria. . .	43	D	d. d. c.	D.	Ass.	— — —	+ — —	Chiuso	Infausto	< 1
27	Calc. Gaspare . .	54	U	Chimico	S.	Ass.	— — —	+ — —	Chiuso	Benigno	30
28	De Ros. Angelo .	46	U	Inserviente	S.	Pres.	+ + +	+ — —	Chiuso	Infausto	19
29	Giul. Giuseppe. .	37	U	Ferroviere	D.	Pres.	+ + +	+ — —	Chiuso	Sfavorevole	> 20
30	Camp. Pietro . .	57	U	Minatore	S.	Abbondante	+ + +	— — +	Chiuso	Infausto	33
31	Luc. Maria . . .	32	D	Maestra	S.	Abbondante	+ + +	— — —	Chinso	Sfavorevole	> 40
32	Tav. Antonia . .	11	D	Scolaro	S.	Ass.	+ + +	— — —	A valvola	Favorevole	95
33	Cil. Francesco . .	49	U	Funzionario	D.	Pres.	+ + +	— — —	Chiuso	Sfavorevole	—

Esito del PNX	Pressione endo-pleurica	Trattamento	Controllo a distanza			Diagnosi	Classificazione clinico-eziologica (percentuale)
			Tempo	Reperto clinico	Reperto radiologico		
Guarigione	−4−8	Toracentesi rip. immissione aria.	3 mesi	n. n.	—	Pnx. spont. benigno con emotorace	*Pnx. spontaneo benigno.* 12,1 %
Guarigione	±0−2		3 anni	n. n.	Normale	Pnx. spont. benigno	
Guarigione	+8+6	—	6 mesi	n. n.	Normale	Pnx. spont. benigno	
Guarigione	±0−7	—	7 mesi	n. n.	Normale	Pnx. spont. benigno	
Guarigione	—	—	10 anni	Esiti di pleurite sinistra.	Lesioni pleuriche e polmonari.	Pnx. spont. di sospetta natura tbc.	*Pnx. spontaneo di sospetta eziologia specifica.* 24,2 %
Miglioramento	—	—	—	—	—	Pnx. spont. di sospetta natura tbc.	
Piopnx.	+4+14	Toracentesi rip. lavaggi pleurici rifornimento pnx.	—	—	—	Idro-pnx. spont. traumatico di sospetta natura tbc.	
Guarigione	−2+5	—	2 anni	n. n.	—	Pnx. spont. di sospetta natura tbc.	
Guarigione	—	—	—	—	—	Pnx. spont. di sospetta natura tbc.	
Guarigione	±0−4	—	3 mesi	Dubbio	Lesioni nodulari apicali D.	Pnx. spont. di sospetta natura tbc.	
Miglioramento	—	—	—	—	—	Pnx. spont. recidivante di probabile natura tbc.	
Guarigione	—	—	10 mesi	Dubbio	Lesioni sclerotiche apicali S.	Pnx. spont. di sospetta eziologia tbc.	
Morte	—	Toracentesi e lavaggi pleurici.	6 mesi	Autopsia	—	Piopnx. spontaneo tubercolare	*Pnx. spontaneo t.b.c.* 33,3 %
Miglioramento	—	—	3 mesi	Scarso	Complesso primario calcificato.	Pregresso pnx. spont. in soggetto tbc.	
Miglioramento	—	—	—	—	—	Pnx. spont. tubercolare	
Stazionario	—	Rifornimenti pnx.	7 mesi	Pnx. s.	Pnx. S.	Pregresso pnx. spont. di natura tbc.	
Morte	+4+8	Sottrazione aria	10 g.	Autopsia	—	Pregresso pnx. tbc.	
Stazionario	+4+14	Introduzione aria	—	—	—	Pnx. spont. a valvola tbc.	
Miglioramento	−4−12	—	—	—	—	Pnx. spont. tbc.	
Stazionario	—	Toracentesi rip.	—	—	—	Idro-pnx. spont. tbc.	
Morte	fort. pos.	Sottrazione aria	5 mesi	Autopsia	—	Idro-pnx. spont. a valvola tbc. in pnx. terap.	
Stazionario	±0+6	Sottrazione aria	—	—	—	Idro-pnx. tbc. in corso di pnx. terapeut.	
Stazionario	—	—	—	—	—	Pnx spont. tbc.	
Stazionario	−6+2	Rifornimento aria	4 anni	Asma bronch.	Lesioni fibrose (bronchiettasie?)	Pnx. spont. in asmatico e bronchiettasico	*Pnx. spontaneo in asma o enfisema.* 12,1 %
Miglioramento	—	—	—	—	—	Pnx. spont. in soggetto asmatico	
Morte	—	—	O	Autopsia	—	Pnx. spont. terminale in asmatico	
Guarigione	−10−2	—	10 mesi	Enfisema cron.	—	Pnx. spont. in soggetto enfisemetoso	
Morte	—	—	—	—	—	Piopnx spont. da ascesso polmonare	*Pnx. spontaneo in pneumopatie non specifiche.* 18,1 %
Piopnx.	—	—	—	—	—	Piopnx. spont. in broncopolmonite acuta	
Morte	—	—	—	—	—	Piopnx. spont. da ascesso polmonare	
Pachipleurite	—	—	—	—	—	Piopnx. spont. da broncopolmonite	
Guarigione	+8+6	—	—	—	—	Pnx. spont. a valvola da broncopolm.	
Piopnx.	—	—	—	—	—	Piopnx. spont. da ascesso polmonare	

fisiologici e patologici. Ha praticato lo sport della bicicletta, facendo anche gare faticose. Il giorno 10 novembre 1937 in pieno benessere, mentre si radeva, dolore trafittivo alla clavicola S. Il dolore è stato estremamente violento per 10 minuti poi si è attenuato. E. O.: Condizioni generali buone. A. R.: 26 Temp. afebbrile. Lieve grado di midriasi occhio S. Torace: segni di abbondantissima raccolta aerea a forte pressione nell'emitorace S. con notevole spostamento del mediastino. Decorso apiretico. Stato generale ottimo. L'obbiettività lentamente regredisce. Cutireazione alla tubercolina: — — —. Press. endopleurica (11-XI): + 8; + 6; (12-XI): — 2; + 8; (18-XI): — 4 + 2: si introducono cc. 50 di aria: 3 + 4; (27-XI): — 3; — 8; (5-XII): — 2; — 6; (17-XII): — 8 — 3. Radiografie (11-XI): Pnx. S. totale ad alta pressione con lievissima falda idrica nel seno laterale. Il mediastino è notevolmente sospinto verso D. ed il moncone polmonare ben compresso. (18-XI): pnx. S. meno teso; non più traccia di liquido. (6-XII): Il moncone comincia a riespandersi. Diminuito spostamento a D. del mediastino. Il disegno polmonare a D. molto accentuato. (16-XII): Riespansione notevole del polmone S. con ritorno in sede del mediastino. All'u-

Fig. 1.

Fig. 2.

Fig. 1. — Caso III. Radiografia a 2 giorni dall'episodio acuto: Pnx. S. totale con forte spostamento del mediastino e moncone completamente collassato all'ilo. Lievissima falda idrica nel seno S. A destra disegno polmonare marcato: non alterazioni parenchimali.

Fig. 2. — Caso III. Radiografia a 6 mesi di distanza: accentuazione bilaterale del disegno polmonare; non alterazioni parenchimali. (Clinicamente il p. si presenta in ottime condizioni di salute).

scita, la scopia indicava quasi totale riassorbimento dell'aria. Non alterazioni a carico del parenchima.

Diagnosi: *Pnx. S. spontaneo benigno.*

Il p. visto 6 mesi più tardi riferisce di esser sempre stato bene; accusa solo qualche dolore toracico vago a S. Non tosse, non deperimento. Obbiettività negativa. Radiografia: Non più apprezzabile presenza di gas. Minor apiezza apice S. più velato del destro. Accentuazione bilaterale del disegno polmonare ed ilare. Non alterazioni parenchimali.

Caso IV. — Gugl. Alberto, anni 27, autista (16 dicembre 1937-23 dicembre 1937).

È negata ogni affezione specifica nei famigliari. Il paz. esercita il mestiere di autista di autotreni ed è sottoposto ad un lavoro assai grave per il suo fisico, dovendo guidare camions continuativamente per notti e notti, dormendo di giorno sulla macchina Ha occasioni frequenti di sollevare pesi notevolissimi a glottide chiusa. Ha suonato per 4-5 anni, come dilettante, strumenti a fiato. A 15 anni durante la convalescenza di una rosalia, polmonite franca, guarita senza conseguenze. Il giorno dell'ingresso in Clinica (16-XII) in

perfetto benessere, mentre si recava al lavoro, fu colto da acutissimo dolore torace trafittivo, come un colpo di pugnale, alla regione mammaria S. Dispnea e dolore più forte durante gli atti respiratori. E. O.: Stato generale buono. A. R.: 18. Temperatura apirettica. All'occhio S. leggera midriasi e modico allargamento della rima palpebrale. Al torace segni di un pnx. totale S. con piccola bolla aerea, senza spostamento del mediastino e senza liquido. Radiografia torace (16-XII): Pnx. S. con scollamento del polmone fino alla II costa. Non aderenze. Lieve spostamento verso D. del mediastino. A carico del parenchima S., ancora abbastanza espanso, non lesioni parenchimali. Seni liberi. Pressione endopleurica (16-XII): — 0 — 7; (18-XII): — 3 — 9; (22-XII): — 2 — 10. Decorso apiretico. In pochi giorni l'obbiettività scompare. Il g. 23-XII il p. viene dimesso clinicamente guarito e senza traccia di aria nel cavo pleurico rilevabile alla scopia.

Diagnosi: *Pnx. spontaneo S. benigno.*

Rivisto 7 mesi più tardi il p. riferisce di aver ripreso, pochi giorni dopo la sua uscita

FIG. 3.

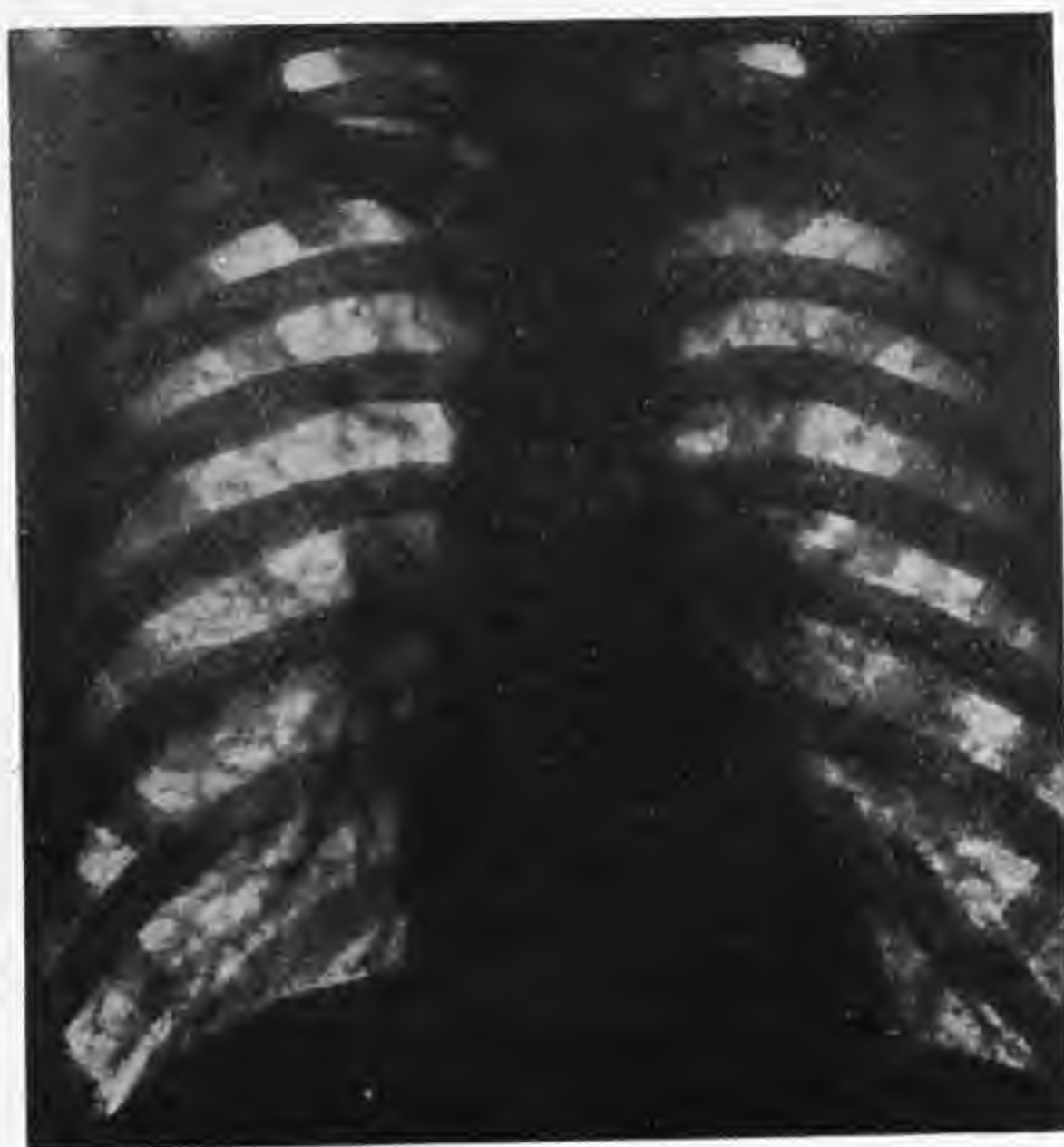



FIG. 4.

FIG. 3. — Caso IV. Radiografia a 8 ore dall'episodio acuto: pnx. S. con scollamento del polmone fino alla 2ª costa. A carico del parenchima S. ancora abbastanza espanso, non lesioni parenchimali; seni liberi. Bilateralmente disegno polmonare marcato.

FIG. 4. — Caso IV. Radiografia a 7 mesi di distanza: nessun segno di lesione parenchimale. Seni pleurici liberi. Alla scopia apici bene rischiarabili. (Reperto clinico normale).

dall'ospedale, il suo lavoro faticosissimo e la sua vita irregolare con attività esclusivamente notturna. Quando fu visto da noi rientrava da un viaggio continuativo di 43 giorni alla guida di un autotreno con rimorchio. È sempre stato bene, però accusa una certa dispnea da sforzo e qualche doloretto toracico a sinistra. Dimagramento 4-5 Kg. Appetito forte. Non astenia, mai febbre, nè tosse. L'obbiettività è negativa se si eccettua un leggero dimagramento e una diminuzione dell'escursione delle basi. Radiografia (20-VI-38): nessun segno di lesione parenchimale. Non più traccia di bolla aerea. Apici bene rischiarabili ed espansibili. Seni pleurici liberi.

2° GRUPPO: PNX: SPONTANEO DI SOSPETTA MA NON COMPROVATA NATURA TBC. OD IN TERRENO SPECIFICO.

CASO V. — Petr. Fulvio, anni 18, biscottiere (3 settembre 1928-17 novembre 1928).

Precedenti famigliari e fisiologici muti. A 3 anni broncopolmonite acuta, guarita bene. A 5 nuova forma broncopolmonare pure guarita bene. Nel 1918 grippe. Da 6 mesi

dolore profondo toracico a S., che si esacerbava sotto gli atti respiratori e la tosse. Il giorno prima dell'ingresso in Clinica, a letto, fu colto da una violenta crisi di dolori all'emitorace S., che lo fecero svenire. E. O: Obbiettività classica di pnx. totale S. a notevole pressione, senza traccia di liquido, confermata radiologicamente. Decorso prevalentemente apirettico. Il 9-X ripresa dei dolori, dispnea, polso frequente e molle, febbre 38°. Ottusità dall'angolo della scapola S. e soffio bronchiale. Alla radiografia livello idroaereo alla V dorsale S. A D. accentuazione della trama polmonare. Polmone S. ben collassato. Poi progressivo miglioramento. Non venne praticata puntura esplorativa. Radiografia all'uscita (17-XI): non più traccia di bolla aerea. Seno pleurico opacato. Nulla di patologico a carico del parenchima polmonare S. ora totalmente riespanso. Il p. esce in condizioni generali ottime, aumentato di peso, clinicamente guarito.

Diagnosi: *Pnx. spontaneo S. di sospetta natura tbc.*

Rivisto dopo 10 anni: dichiara di andare soggetto a frequenti forme catarrali. Nel 1930 polmonite franca D. Nel 1931 abile al servizio militare nei granatieri: ha fatto molti sforzi. 3 anni fa periodo di astenia, anoressia e dimagramento: visto da un sanitario fu trovata pleurite secca basilare S. In complesso si presenta in ottime condizioni; segni di retrazione toracica S. e di pleurite basilare S. secca. Radiografia: aumento dello spessore del cappuccio pleurico S. Accentuazione del disegno ilare bilaterale con immagini calcifiche a destra e disegno areolare della base (bronchiettasie?). Nell'angolo cardiodiaframmatico D. gruppo di immagini nodulari ad alta intensità di ombra.

CASO VI. — Tib. Gino, anni 24, agricoltore (30 novembre 1931-8 gennaio 1932).

Muti i precedenti famigliari e fisiologici. Abita in campagna ed è sempre stato in ottima salute. Da 6 mesi accusa dolore alla base dell'emitorace S. ed un sanitario parlò di pleurite secca. 15 giorni prima dell'ingresso in Clinica, mentre lavorava come bracciante, avvertì dolore trafittivo, come colpo di pugnale, all'epigastrio, seguito da vomito e da stato di collasso. Febbre 37°,5. Trasportato in Ospedale gli fu praticata puntura esplorativa. Dopo una permanenza di 15 giorni nell'ospedale di Marino è stato trasferito a Roma. E. O.: Obbiettività di diversi livelli idroaerei. All'emitorace S. nulla di not. Temperatura 37°,5. La puntura esplorativa dà esito a liquido essudativo con molti linfociti, emazie e leucociti. Radiografia (30-XII): ombra intensamente opaca che occupa la base dell'emitorace di D. limitata superiormente da una bolla aerea. Quattro dita più in basso dal limite superiore dell'opacità, si nota un'altra bolla gassosa a limite superiore arcuato ed inferiore rettilineo, mobile, della grandezza di una testa di feto. Inoltre altre 4-5 bolle più piccole e più lateralizzate. Iniettando lipoidol leggero e con adatto decubito si riesce a dimostrare una comunicazione fra le diverse bolle aeree. Decorso: miglioramento progressivo, saltuariamente e scarsamente febbrile (37°-37°,5). Condizioni generali buone. L'obietività regredisce scarsamente. Il 12-XII, alla radiografia si nota quasi lo stesso quadro. Il 7-1-1932 però il liquido e le bolle d'aria sono assai ridotte ed il p. non ha nessun disturbo, tanto che insiste per uscire dalla Clinica.

Diagnosi: *Pnx. spontaneo D. di sospetta natura specifica.*

CASO VII. — Ros. Maria, anni 25, donna di casa (30 novembre 1934-12 giugno 1935).

Muti tutti i precedenti. Due mesi fa la p. scendendo da cavallo ricevette forte trauma da contraccolpo, cadendo sui talloni. Dopo qualche ora sintomatologia da pnx. spontaneo D. con febbre a 38°. Comparve anche lieve versamento pleurico, visto alla scopia. Entrata in Ospedale la febbre scomparve dopo 2 giorni nè più ritornò per i 42 giorni di degenza. Fu estratto a più riprese molto liquido pleurico essudativo. E. O.: Segni di pnx. D. e di versamento, con spostamento del mediastino. Temperatura modicamente febbrile. Cutireazione alla tubercolina: negativa. Radiografia: idropnx. completo a D. ad alta tensione. Livello idroaereo. Due lunghe briglie aderenziali fra la regione del II spazio intercostale e l'apice collassato. Segni di ernia e spostamento mediastinico. Non segni di lesioni parenchimali apprezzabili. Pressione endopleurica + 4 + 14; si estraggono cc. 100 — 1 — 10; il giorno seguente: + 4 + 8. Il pnx. è a valvola; si adotta allora la compressione: + 10 + 12; si introducono 200 cc. di aria: + 13 + 15 con rifornimenti ripetuti. Parve che la fistola polmonare fosse chiusa dato il permanere di pressioni piuttosto basse: la p. volle uscire. Ma ritornò dopo 20 giorni con i soliti disturbi e segni di empiema. Venne trasferita in Clinica Chirurgica per toracotomia.

Diagnosi: *Idropnx. spontaneo D. traumatico da probabile rottura di aderenze pleuriche preesistenti.*

Caso VIII. — La Gr. Blasco, anni 25, impiegato (14 marzo 1936-29 maggio 1936).
Un fratellastro del p. è morto di tbc. polmonare contratta in guerra. Scartato dalle armi per deficienza toracica. Fuma 15 sigarette. Nessun segno di pregressa impregnazione specifica. Solo da 3 mesi accusava leggera astenia e talvolta doloretti alla base dell'emitorace S. Il giorno 13-III, senza alcun sforzo, fu colto da sintomatologia dolorosa a tipo di pnx. alla regione mammaria S. E. O.: Segni di pnx. S. quasi completo: alla base i segni non sono così netti. Spostamento del mediastino. Cutireazione alla tub.: + — —. R. di Wassermann ++++. Linfocitosi ematica: 36 %. Pressione endopleurica: — 2 + 5; dopo 10 giorni: — 6 — 10. Radiografia: pnx. S. completo accollamento del polmone; aderenza basale. Spostamento a S. del mediastino. Accentuazione del disegno polmonare a D. Nei seguenti radiogrammi rapido riassorbimento dell'aria. Non vennero messe in evidenza al-

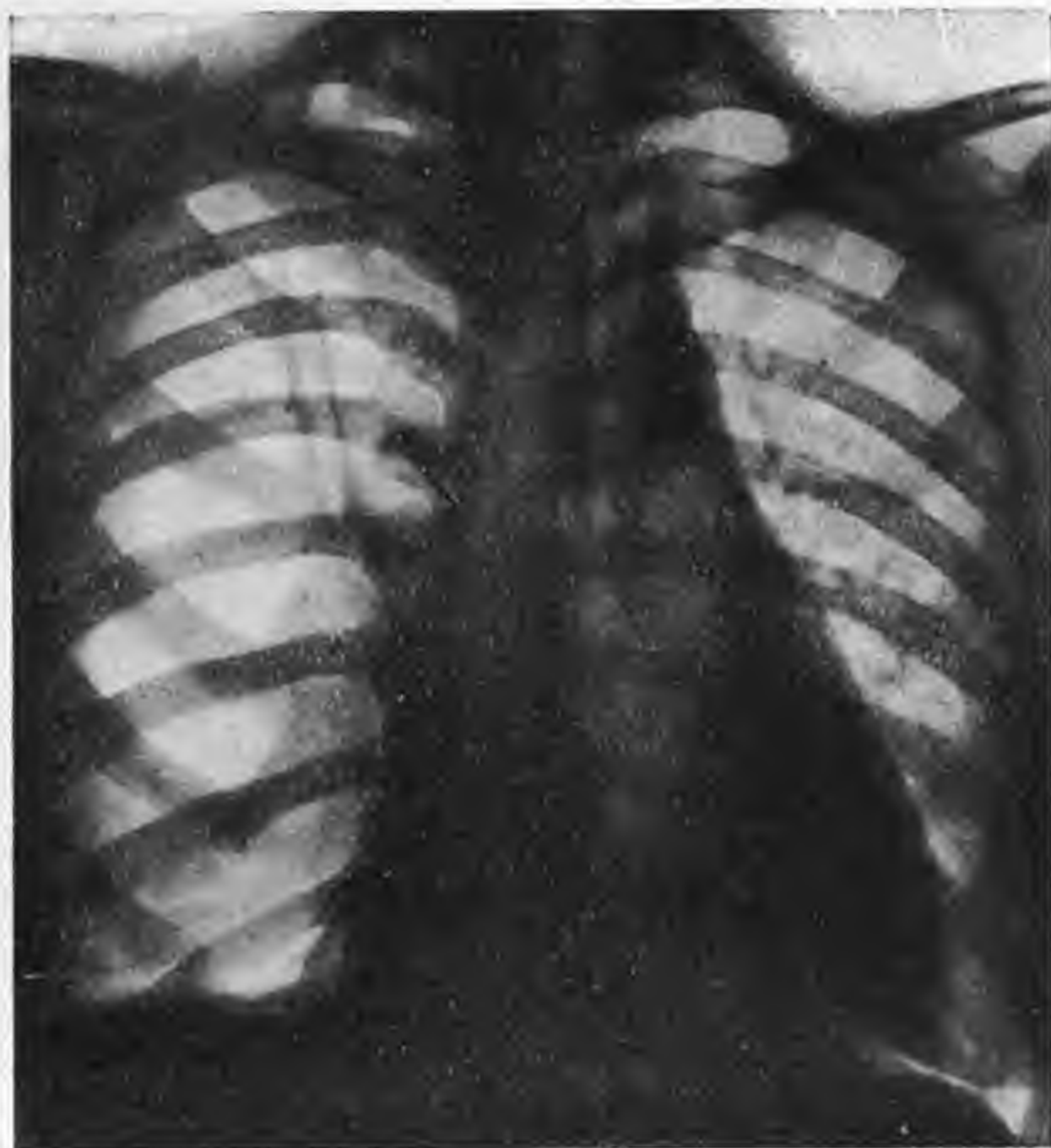



Fig.

Fig. 5. — Caso VII. Idropnx. D. con notevole spostamento del mediastino e due lunghe briglie apicali. Non segni di lesioni parenchimali.
Diagnosi clinica: idropnx. spontaneo d. traumatico da probabile rottura di aderenze pleuriche preesistenti.

terazioni parenchimali, nè versamento pleurico. Decorso leggermente febbrile fino alla IV giornata.

Diagnosi: pnx. spontaneo S. di sospetta natura per preesistenti lesioni pleuriche. Decorso benigno.

Rivisto più volte nel corso degli anni seguenti: è sempre stato bene. Radiologicamente non vennero messe in evidenza alterazioni significative del parenchima.

Caso IX. — Pasc. Guglielmo, anni 30, impiegato (17 agosto 1937-11 settembre 1937).
Negativi i precedenti famigliari e fisologici. Da bambino difterite e malaria. Un mese prima dell'ingresso in seguito ad un bagno di mare, preso mentre era sudato, il p. avvertì malessere, 2 giorni dopo dolore alla spalla S.; 7 giorni dopo un medico constatava una pleurite S. Febbricola. Tosse con poco espettorato. Negli ultimi giorni dispnea. E. O.: Segni di Pnx. S. a bassa pressione con piccola falda di liquido reattivo. Radiograficamente si nota anche striatura sclerotica in prossimità dell'interlobo S. Decorso febbrile intermittente con acme serotino a circa 37°,5. B. K. nello sputo: negativo. Rapido riassorbimento dell'aria. Esce in ottime condizioni generali.

Diagnosi: Pnx. spontaneo S. di sospetta natura specifica.

Caso X. — Conv. Luigi, anni 22, oper. elettromeccanico (6 marzo 1937-19 marzo 1938).
Anamnesi famigliare praticamente negativa. Fuma 20 sigarette al giorno, ma 2 anni fa anche 60. Ha fatto numerose gare podistiche, sottoponendosi a sforzi anche violenti.

Due giorni fa, in perfetto benessere, mentre stava lavorando, leggero dolore sotto la scapola destra, che andò aumentando. Leggera dispnea e qualche colpo di tosse secca sotto le profonde inspirazioni. Un medico diagnosticò pnx. D. controllato alla radioscopia. E. O.: Segni di Pnx. D. con lieve cianosi in individuo in ottime condizioni generali. Radiografica. (5-III): Pnx. D. con accollamento notevole del polmone. Aderenze basilari. Posteriormente aderenze del lobo superiore. A S. accentuazione del disegno polmonare. Lieve spostamento del mediastino. Cutireazione del disegno polmonare. Lieve spostamento del mediastino. Cutireazione alla tubercolina: negativa. Decorso apirettico. Condizioni generali sempre migliori Pressione endopleurica (2-III): — 0 — 4; (14-III): — 6 — 8; (17-III) — 6 — 8; (17-III): — 3 — 11. La quantità di aria è andata diminuendo rapidamente; alla radioscopia non liquido reattivo; all'uscita stato obbiettivo ottimo.

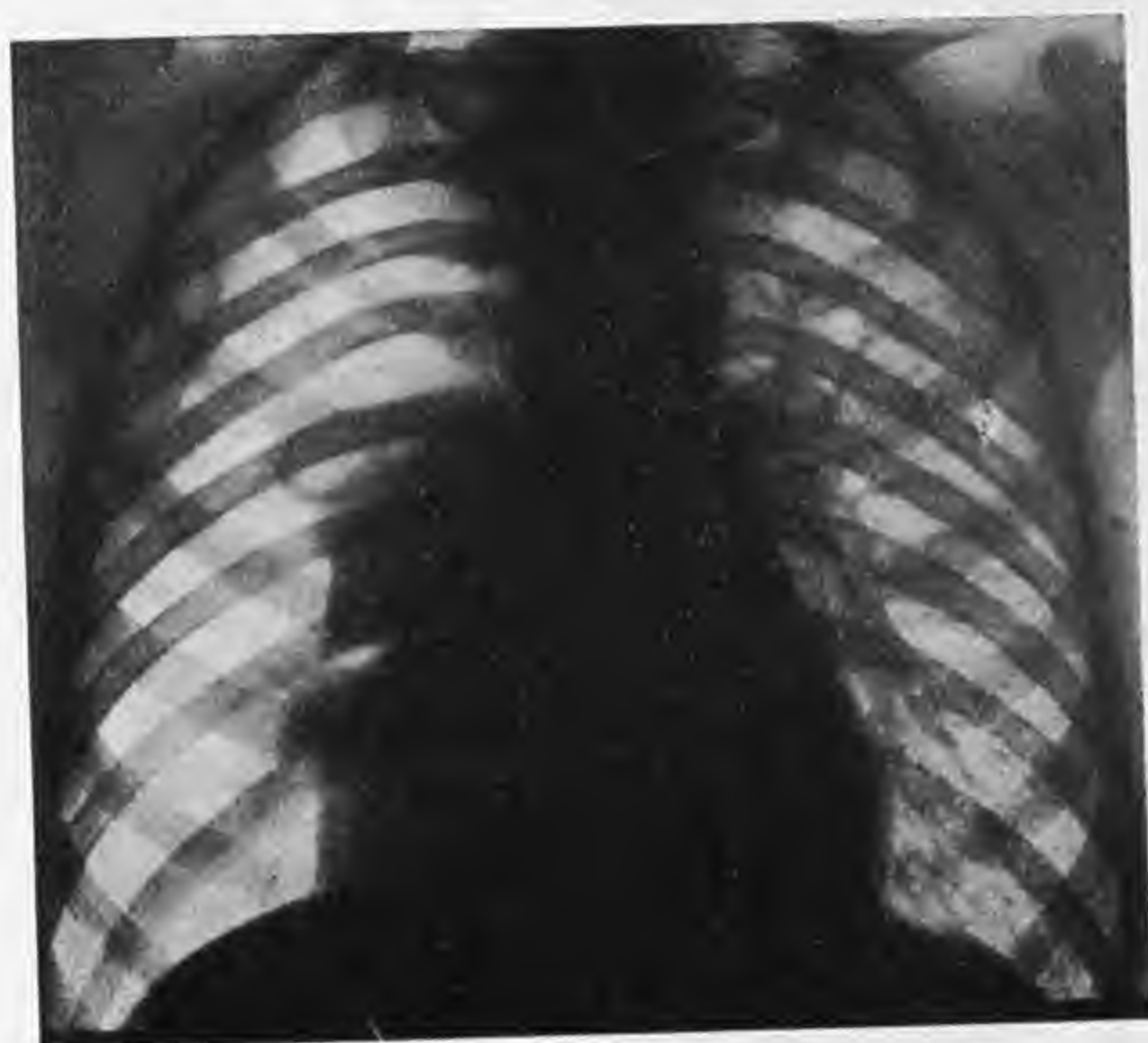



FIG. 6. FIG. 7.

FIG. 6. — Caso X. Pnx. D. con numerose aderenze posteriori e basilari, che simulano immagini bollose marginali.

FIG. 7. — Caso X. Radiografia a 3 mesi di distanza (particolare dell'apice D.): apice D. velato con gruppo di immagini nodulari; ili ampi e disegno polm. marcato. (Nessun segno clinico di lesione polmonare).

Diagnosi: *Pnx. spontaneo D. a decorso benigno, ma di sospetta eziologia specifica a causa delle aderenze pleuriche preesistenti.*

Rivisto 3 mesi dopo il p. sta perfettamente bene ed ha ripreso il suo lavoro. Mai febbre, mai astenia nè tosse. Qualche dolenzia alle spalle.

Una radiografia 2 mesi fa ebbe esito negativo. Presenta lieve dolenzia al cucullare S. Respiro livissimamente più scarso a D. Base D. 1 cm. più alta della sinistra, pochissimo mobile. Radiografia (22-VI): Apice D. velato, con un gruppo di immagini nodulari a limiti sfumati non rischiarabili con la tosse. Ili bilateralmente ampi. Campi polmonari di trasparenza normale, ma a disegno marcato. Diagramma normale: seni pleurici liberi. Normale l'ombra mediana.

Come si vede, questo caso è assai istruttivo, perchè il sospetto fondato sulla presenza di lesioni pleuriche di vecchia data è stato confermato a 3 mesi di distanza dal reperto radiografico di alcuni focolai apicali.

CASO XI. — Verd. Amelia, anni 43, d. d. c. (21 maggio 1938-18 giugno 1938).

Precedenti famigliari sospetti. Non chiari segni di impregnazione specifica. Il 13 novembre 1937, mentre lavava, fu colta improvvisamente da acuto dolore trafittivo all'emitorace D. con dispnea intensa e qualche rialzo febbrile (37°,5). Fu diagnosticato Pnx. e in capo a 15 giorni di riposo la p. era ritornata in condizioni normali e potè lasciare il letto.

Nel dicembre una radiografia dimostrò Pnx. totale, senza pleurite reattiva. Dopo 2 mesi una nuova radiografia dimostrò la scomparsa della bolla aerea. Il 13-V-1938 nuovo dolore puntorio con dispnea. Febbricola continua remittente per 20 giorni circa. E. O.: Segni di Pnx. totale D. con incompleto collasso del polmone alla base, ove si avvertono fremito e murmure indeboliti. Base fissa e forse piccolissima quantità di liquido. Midriasi ed esoftalmo lievi a D. Globuli b.: 11.500; Linfociti 47 %; cutireazione alla tubercolina: negativa. Intradermoreazione con cc. 0,05 di ana-tubercolina di Petragnani: + — —. Qualche elevazione febbrile (mai più di 37°,3), non tutti i giorni. Stato generale ottimo. Dispnea e dolori diminuirono presto. Radiografia: (22-V-1938): compressione completa del polmone destro in alto e medialmente. Inferiormente la compressione è minore ed il polmone aderisce alla cupola diaframmatica che appare deformata e con due piccoli livelli liquidi nel seno laterale. A. S. non segni di lesioni parenchimali. R. X. all'uscita (16-VI): polmone D. completamente riespanso in basso e lateralmente. Permane ancora una bolla d'aria che dalla V costa si porta fino alla cupola apicale: piccola falda liquida nel segno laterale; non alterazioni del parenchima.

Diagnosi: *Pnx. spontaneo D. recidivante con lieve pleurite reattiva di sospetta natura specifica.*

Caso XII. — S. di Teul. Paolo, anni 34, ingegnere (esterno) (*)

Forte fumatore. Lavora intensamente (anche 12 ore al giorno) in uno stabilimento per lo sviluppo di pellicole cinematografiche dove ha occasione frequente di inalare gas nocivi. Dal giugno 1937 astenia, dimagramento e febbricola. Nell'agosto lieve sintomatologia dolorosa emitorace S. Obiettività di Pnx. spontaneo totale S chiuso. Radiografia conferma il Pnx. totale chiuso, non aderenze; lievissima falda idrica nel seno laterale. Decorso febbrile (37°,5-38°) per circa 15 giorni. Tosse stizzosa. Poi miglioramento notevole con scomparsa dell'obbiettività.

Diagnosi: *Pnx. spontaneo S. di sospetta eziologia specifica.*

Inviato in seguito in Sanatorio vi rimase in osservazione per oltre un mese con esito negativo (controlli radiologici ripetuti). Fu dimesso in condizioni ottime e riprese il lavoro. A distanza di 10 mesi (giugno 1938) un ulteriore controllo radiologico mise in evidenza grossi tralci dell'apice e sottapice S. riferibili ad esiti sclerotici di probabili lesioni specifiche.

Come si vede, questo caso è istruttivo, perchè, malgrado la benignità di decorso e la apparente eziologia di altra specie (fumo, inalazione di gas nocivi), la preesistenza di astenia, dimagramento e febbricola aveva orientato già il sanitario verso una diagnosi esatta, che potè essere documentata solamente alla distanza di 10 mesi.

3° GRUPPO: PNX. SPONTANEO CERTAMENTE TBC.

Caso XIII. — Gal. Luigi, anni 27, contadino (10 febbraio 1921; m. 23 aprile 1921).

Proviene da famiglia tarata: è il solo vivente di 6 figli: abile alle armi nell'esercito americano, fece la guerra mondiale in Francia. Dal novembre scorso astenia, dimagramento: poi durante il lavoro, dolore all'emitorace S. che non impedì il lavoro. Quindici giorni dopo febbre, continuo-remittente, dolori toracici e dispnea. Venne estratto circa un litro di liquido purulento. Le condizioni generali andarono peggiorando, sopraggiunse tosse con espettorato, dispnea, febbre continua. Obbiettività di Idropnx specifico S. Liquido pleurico purulento, non fetido. Decorso: peggioramento progressivo, malgrado ripetuti lavaggi pleurici. Meningite specifica terminale. All'autopsia venne riscontrata tbc. polmonare, ulcero-caseosa.

Diagnosi: *Piopnx. spontaneo S. in soggetto affetto da tbc. polmonare. Meningite specifica terminale.*

Caso XIV. — Non. Vito, anni 31, fuochista FF. SS. (24 novembre 1926-7 dicembre 1926).

Anamnesi famigliare muta. Da bambino morbillo e frequenti affezioni acute delle prime vie respiratorie. Durante la guerra, ittero grave durato 5 mesi. Tre mesi fa nel sollevare da terra un blocco di carbone ebbe sintomatologia colassante da Pnx. spontaneo D.: tale affezione fu accertata in ambiente ospitaliero e decorse in modo assai benigno, senza

(*) Dobbiamo l'osservazione di questo caso alla gentilezza del prof. A. Pozzi, aiuto nella clinica e nostro capo-reparto che qui vivamente ringraziamo per il suo autorevole appoggio.

febbre; i dolori e la dispnea scomparvero ed il p. uscì dall'ospedale dopo 23 giorni in condizioni assai migliorate, benchè non potesse riprendere il suo lavoro. Da 20 giorni circa ha cominciato ad avere nuovi dolori all'emitorace D. ed a sentirsi stanco.

E. O. — Stato generale buono. Respiro leggermente aspro ed interciso nelle regioni sopraspinose. Espettorato antracotico B. K. Negativo. Radiografia: netta calcificazione moriforme alla base S.; una più piccola vicino alla punta del cuore. Ilo S. ingrandito e accentuato con grossa linfoghiandola moriforme A D. lieve velatura, fini tralci e noduli. Ilo grosso con numerosi tralci.

Diagnosi: Pregresso Pnx. spontaneo D. in soggetto con antracosi polmonare e complesso primario calcificato.

Caso XV. — Fior. Antonia, anni 35, d. d. c. (30 giugno-25 luglio 1929).

Da 5 anni cardiopatia; 1 anno fa, durante l'ultima gravidanza scompenso; durante il puerperio dimagramento, astenia, anoressia, pallore, tosse ed espettorato mucopurulento. Da notare l'assenza di ogni sintomatologia dolorosa.

E. O. — Segni di scompenso cardiaco. Segni di pnx. D. Respiro un po' diminuito a sinistra. Decorso apirettico. Cutireazione + + +. Radiografia (13-VII-1929): Pnx. D. che comprime il lobo superiore. Apice S. molto velato. Ili accentuati, vari tralci e ghiandole ilari. Esce migliorata ma non ritorna a farsi rivedere.

Diagnosi: Pnx. spontaneo D. sintomatico di lesione specifica biapicale. Miocardite e scompenso cardiaco.

Caso XVI. — Ros. Giovanni, anni 8, scolaro (22 gennaio-25 febbraio 1932).

Forte impregnazione tbc. nella famiglia e nei collaterali. Enterocolite e scarlattina nella prima infanzia; da allora è diventato anemico e gracile. Sette mesi fa, durante una visita in un preventorio tubercolare ove era ricoverato il fratello, fu trovato affetto da Pnx. spont. S. totale, che doveva essere insorto da poco tempo, perchè in una visita precedente non era stato trovato nulla. Fu ricoverato in sanatorio e trattato con rifornimenti periodici. Ebbe sempre febbricola, astenia e anoressia.

E. O. — Adenopatia universale. Anisocoria per midriasi S. Segni di Pnx. totale S. con ernia mediastinica. Cutireazione alla tubercolina + — —. Linfocitosi ematica. Febbricola continuo-remittente e sudori. Radiografia: Pnx. S. con parziale collasso per la presenza di 2 briglie, una basale ed una all'interlobo. Non segni di lesioni parenchimali. Press. pleurica = 0 — 2; + 180 cc. aria: + 2 — 1. Dopo circa un mese in condizioni invariate viene trasferito in ambiente sanatoriale.

Diagnosi: Pregresso pnx. spontaneo S. di natura specifica.

Caso XVII. — Cic. Riccardo, anni 28, commesso (20 marzo 1933; m. 29 marzo 1933).

Di famiglia apparentemente sana, non ha precedenti morbosi. Tossicoloso da un mese, otto giorni fa, senza causa apparente e senza alcun dolore, durante il sonno, violenta dispnea soffocativa e cianosi, rimaste invariate nei giorni seguenti. Febbricola fino dall'inizio. Entra in Clinica con gravissima sintomatologia respiratoria.

E. O. — Segni di Pnx. D. con spostamento del mediastino. A S. rantoli a piccole bolle su tutto l'ambito. Ipofonesi sopra- e sottoscapolare sinistra. Cutireazione + + —; B. K. espettorato: negativo. Lesione tbc. della metà D. della laringe. Pressione pleurica + 4 + 8; — 100 cc. aria; — 4 + 3. Radioscopicamente: Pnx. D. con larghe aderenze in alto dove si osservano anche immagini di strie grossolane fibrose. A sinistra numerosissime immagini nodulari su tutto l'ambito. Decorso: malgrado le terapie le condizioni del p. sono andate sempre più peggiorando (dispnea, cianosi, tosse stizzosa continua). Decesso in 9ª giornata.

Diagnosi: Pnx. spontaneo D. sintomatico di broncopolmonite tbc. diffusa.

L'autopsia conferma il diagnostico.

Caso XVIII. — Ras. Mario, anni 29, autista (12 novembre 1935-8 marzo 1936).

Forte fumatore e bevitore di caffè. Da qualche anno vizio mitralico da reumatismo. A 26 anni ulcera duodenale. A 27 anni febbricola e tosse; ricoverato in ospedale fu trovato affetto da infiltrato apicale S. Sei mesi dopo emottisi. Da allora sempre tosse ed espettorato e qualche febbricola.

Il giorno prima dell'ingresso, fu colto da dolore intenso all'emitorace D. dispnea, tosse e febbre dapprima modica, poi a 39°.

E. O. — Micropoliadenia. Segni di pnx. D. totale. Ipofonesi apicale S. Cutireazione

+ + —; B. K.: negativo. Temperatura scarsamente febbrile. Pressione endopleurica: (27-2): — 2 + 4; s'introducono 50 cc. aria (27-2): ± 0 + 5; (4-3): — 3 + 4; + 100 cc. aria: + 1 + 5; (9-3): — 3 + 4; + 150 cc. aria: ± 0 + 6. Il comportamento della pressione indicava il continuo rifornirsi del Pnx. Il trattamento compressivo adottato sembrava aver ragione della fistola polmonare. Tuttavia il paziente veniva trasferito in ambiente sanatoriale per proseguimento di cure.

Diagnosi: *Pnx. spontaneo D. a valvola in soggetto affetto da broncopolmonite specifica del lobo superiore sinistro e da malattia mitralica.*

CASO XIX. — Addis. Wanda, anni 22, levatrice (23 marzo-12 maggio 1935).

Ha fratello affetto da tbc. polmonare. Da circa 6 mesi sputo ematico e febbricola. Tre giorni prima dell'ingresso, nello svegliarsi, avvertì un ostacolo alla respirazione: ebbe tosse ed emoftoe (½ bicchiere). Il giorno dell'ingresso emoftoe di egual grado, astenia, febbre.

E. O. — F. V. T. diminuite in regione sottoclaveare S. con respiro scarso e rantoli crepitanti. Cutireazioni: + + —; B. K.: negativo. Decorsò: il giorno seguente all'ingresso la p. avvertì al III° inferiore dello sterno un modico dolore irradiantesi a S. e a D. Nella notte aumento del dolore e sensazione di bolo esofageo, e di un quid nelle regioni laterocervicali. Obbiettivamente crepitazione alle regioni latero-cervicali ed al giugulo. F. V. T. abolito su tutto l'emitorace S. e suono timpanico; murmure abolito e respiro soffiante con carattere anforico.. Radiografia; Pnx. S. del lobo superiore, base non abbassata; non evidenti aderenze. Disegno molto accentuato del lobo collassato. A D. all'altezza della 3ª articolazione condrocostale ombra a limiti sfumati a tipo di infiltrato. Nei susseguenti esami rapida scomparsa della bolla aerea. Pleurite secca basilare. Decorso febbrile per circa 10 giorni. Pressione endopleurica: (24-III-1935): — 4 — 12; (26-III): — 8 — 22; (29-III): — 6 — 18. Esce dopo 50 giorni in condizioni migliorate.

Diagnosi: *Pnx. spontaneo S. con enfisema mediastinico e sottocutaneo in soggetto con broncoalveolite specifica.*

CASO XX. — De C. Triestina, anni 19, d. d. c. (21 maggio-24 giugno 1936).

Storia remota assolutamente muta. Da 15 giorni dolore puntorio alla scapola D. esacerbantesi negli atti respiratori e che durò invariato fino a 20 giorni fa, quando insorse febbre che rapidamente salì a 40°, cianosi e dispnea. Poi tosse senza espettorato. Da 4 giorni afonia. Obbiettività di idropnx. D. Rantoli crepitanti e sfregamenti alla base D. Radiologicamente: idropnx. D.; aderenze apicali e basilari. Alterazioni poco significative dei campi polmonari. B. K. nello sputo: negativo. Cutireazione: + + — liquido pleurico essudativo, ricco di linfociti (cultura negativa).

Decorso costantemente febbrile; malgrado le continue toracentesi il liquido continuamente si riformava. Paralisi persistente del ricorrente di S. con quadro laringoscopico tipico. Condizioni generali poco migliorate. La paziente viene trasferita in ambiente ospedaliero.

Diagnosi: *Idropnx. D. di natura specifica.*

CASO XXI. — Nicol. Vittoria, a. 18, d. d. c. (1 febbraio 1937; m. 14 agosto 1937).

Muto ogni precedente. A 16 anni appendicite operata, a 17 tifo. Venti giorni prima dell'ingresso brivido, febbre a 40°, dolori addominali. Due giorno dopo dolore puntorio all'emitorace S. Venne diagnosticata polisierosite. Cutireazione + + +; B. K. espettorato: + + +. Radiografia: nel sottapice S. zona di infiltrato irregolarmente ovale. Evoluzione rapida verso l'ulcerazione ed alla propagazione per via aerogena; viene istituito pnx. terapeutico con modica compressione del lobo super. S. che è trattenuto da aderenza apicale. In seguito (marzo 1937) la paz. improvvisamente accusa sintomi di pnx. spontaneo con notevole spostamento del mediastino. La pressione endopleurica è fortemente positiva; si decomprime, ma il pnx. si rifornisce subito; per quattro giorni viene più volte decompressa; poi il pnx. cessa di rifornirsi e la paz. migliora. La radiografia informa che si è formato idropnx. e che le lesioni polmonari progrediscono anche a D. Dopo circa 7 mesi di peggioramento progressivo la p. decede. L'autopsia conferma la diagnosi.

Diagnosi: *Idropnx. spontaneo S. a valvola in corso di pnx. terapeutico da probabile lacerazione di aderenza pleurica. Tisi cavernosa, polisierosite.*

Caso XXII. — Val. Lina, anni 26, d. d. c. (18 marzo-28 maggio 1938).

Senza alcun precedente speciale, da 4 mesi numerosi episodi emoftoici. Venne accertata forma ulcero-caseosa polmonare S. trattata con pnx. a modica pressione, ben sopportato. Numerose aderenze del lobo superiore S. limitavano il collasso. Sei giorni dopo il 9° rifornimento, sintomatologia di pnx. spontaneo (press. endopleurica: ± + 6; sottrazione cc. 100 aria: — 2 + 3). Pleurite reattiva, febbre, leucocitosi; rapido riassorbimento dell'aria. Il liquido pleurico era ricchissimo di linfociti. La sua cultura rimase sterile. La paz. viene trasferita in Sanatorio.

Diagnosi: *Idropnx. spontaneo S. in corso di pnx. terapeutico in soggetto affetto da tisi ulcero-caseosa.*

Caso XXIII. — Cher. Giuseppe, anni 29, possidente (24 giugno 1938, tuttora degente).

Dall'estate 1937 dopo episodio broncopolmonare acuto ebbe febbre continua remittente, poca tosse con scarso espettorato. Fu riscontrata lesione apicale bilaterale, ma più a D. Nell'aprile di quest'anno astenia, tosse, febbricola serotina ed infine ematuria. Manca ogni sintomatologia da pneumotorace.

E. O. — Reperto plessico ed ascoltatorio tipico di tisi ulcero-caseosa dei lobi superiori. Non chiari segni di Pnx. Cutireazione: + + —. Febbricola serotina. B. K. espettorato: + + +. Radiografia toracica: apici velati. A D. fatti di addensamento parenchimale con immagini riferibili a cavità. Nel 1/3 inferiore diffusione nodulare. A. S. in corrispondenza della prima costola anteriore bolla aerea da pnx. spontaneo. Fatti di addensamento parenchimale diffuso nella metà superiore del polmone che non è collassato.

Diagnosi: *Pnx. spontaneo S. sintomatico di tbc. ulcero caseosa diffusa.*

4° GRUPPO: PNX. SPONTANEO IN SOGGETTI ASMATICI ED ENFISEMATOSI

Caso XXIV. — Quattr. Francesco, anni 21, meccanico (13 marzo-27 aprile 1934).

A due anni morbillo con broncopolmonite. Da allora ripetute affezioni broncopolmonari, tanto che a 14 anni era affetto da asma bronchiale con accessi frequenti. Anche fuori degli accessi aveva sempre molta tosse e catarro, specie al mattino. Due anni fa, ricoverato in clinica, fu trovato cutipositivo per crini di materasso; desensibilizzato, è stato assai meglio. Quattordici giorni fa in perfetto benessere e senza sforzo accusò dolore in regione parasternale D. che rapidamente regredì. Sette giorni fa nuovo episodio identico al primo con lieve temperatura.

E. O. — Segni di Pnx. totale S. e reperto di asma bronchiale nel rimanente ambito. Le radiografie non mostrano segni di lesioni pleuropolmonari. Cutireazione: — — —; Decorso apirettico. Pressione endopleurica: — 6 + 2; + 350 cc. aria: — 5 + 3. È uscito col pnx. in atto ed ha continuato a rifornirlo regolarmente.

Diagnosi: *Pnx. spontaneo D. (recidivante?) in soggetto asmatico e bronchiettasico.*

Rivisto 4 anni dopo, egli dichiara di aver sempre attacchi asmatici, molto espettorato e fraquenti emoftoe, di modica entità. Stato generale ottimo. Segni obbiettivi invariati. Radiografia: trama di tipo fibroso nei due emitoraci specialmente ai lobi inferiori, riferibili a probabili bronchiettasie.

Caso XXV. — March. Italo, anni 46, vetturino (18 dicembre 1936-7 gennaio 1937).

Negativi i precedenti famigliari, forte fumatore e bevitore. A 17 anni lues curata. Nel 1918 polmonite influenzale. Circa 8 anni fa bronchite trascurata e diventata cronica; negli inverni successivi numerosi accessi asmatici gravi. Quindici giorni fa il p. cadde battendo il fianco D.: dopo due ore dolore puntorio alla parte anteriore dell'emitorace D., che andò aumentando nei giorni successivi con alternative di remissione. Non febbre nè dispnea.

E. O. — Reperto di pnx. D. di modica entità e segni di enfisema nei margini polmonari. Questi reperti sono confermati dalle radiografie che presentano il quadro caratteristico dell'enfisema polmonare. Cutireazione: + — —. Decorso apirettico. Miglioramento della sintomatologia pneumotoracica. Invariato lo stato asmatico ed enfisematoso da bronchite cronica.

Diagnosi: *Pnx. spontaneo D. insorto dopo trauma in soggetto asmatico ed enfisematoso per bronchite cronica.*

Caso XXVI. — Emil. Maria, anni 43, d. d. c. (25 novembre-21 dicembre 1936 e 5 luglio 1937; m. 17 ottobre 1937).

Circa 10 mesi prima dell'ingresso la paz. cadendo da una scala si fratturò la prima

vertebra lombare. Da quell'epoca accessi di tosse stizzosa con espettorato schiumoso abbondante. Dopo un certo miglioramento, quando le fu messo il corsetto gessato, ricomparve la sintomatologia asmatica che non l'abbandonò più fino a che fu ricoverata in novembre in clinica. Migliorò alquanto con le cure appropriate ed uscita, stette bene per circa 7 mesi: nel giugno 1937 la sintomatologia si andò facendo sempre più grave e la paz. venne di nuovo in clinica. Emometria: 9.600 gl. bianchi; 57 neutrofili; 4 eosinofili; 32 linfociti; 7 monociti. Eosinofili nell'espettorato 10 %. Cutireazione alla tubercolina: + — —. Cutireazioni per i pollini, alimenti e sostanze varie: negative. Intradermoreazioni per aspergilli misti: negative. Radiografie: Torace in posizione inspiratoria, basi abbassate. Aumento di disegno su tutto il campo; ili marcati. Negli ultimi tempi la paz. si trovava in uno stato asmatico continuo, ribelle ad ogni terapia (anche 15 mgr. di adrenalina al giorno). La notte del 17 ottobre 1937, la paz. trovandosi nel solito stato asmatico, fu colta da improvviso dolore toracico a S., dispnea intensissima, cianosi e soffocazione, stato di collasso e morte immediata.

Diagnosi: *Pnx. spontaneo D. terminale in asmatica.*

All'autopsia: Pnx. totale D. con polmone raccolto all'ilo; segni di enfisema polmonare: lobi polmonari fortemente enfisematosi con bolle di enfisema interstiziale. Non è stato possibile di trovare il punto di rottura dell'organo. Stato di bronchite cronica.

Caso XXVII. — Calc. Gaspare, anni 53, chimico industriale (19 luglio-22 agosto 1937).

Ha fatto per molti anni il chimico ed ha avuto molte occasioni di inalare gas nocivi. Da circa 6 anni accusa dispnea, che si è andata accentuando. Dallo scorso anno la dispnea lo coglie anche di notte con sete d'aria. Tosse ed espettorato schiumoso alla fine degli accessi. Manca ogni sintomatologia da pnx.

E. O. — Torace di tipo enfisematoso con segni di Pnx. totale S. Non sintomatologia cardiaca. Non reazione pleurica neanche alla radiografia. Cutireazione: + — —. Decorso apirettico, salvo rialzo termico intercorrente dovuto a lieve fatto influenzale. Pressione pleurica: — 10 — 2. Poi progressivo miglioramento e scomparsa del pnx.

Diagnosi: *Pnx. spontaneo S. su base di enfisema cronico.*

Rivisto dopo 10 mesi, il paz. non ha più lamentato disturbi riferibili al pnx., mentre perdura la sintomatologia da enfisema cronico.

5° GRUPPO: PNX SPONTANEO IN CORSO DI AFFEZIONI POLMONARI ACUTE E CRONICHE NON SPECIFICHE.

Caso XXVIII. — De Ros. Angelo, anni 46, inserviente sanitario (21 ottobre 1927; m. 1 novembre 1927).

Dieci giorni fa broncopolmonite infuenzale con tosse ed espettorato abbondante e fetido. Febbre elevata, polso frequente e condizioni generali gravi.

E. O. — A sinistra suono timpanico da bolla aerea limitata inferiormente da livello liquido mobile. Si ascoltano a S. rantoli a grosse bolle. Febbre a tipo suppurativo. Globuli bianchi: 25.000. Cutireazione: + — —. Intradermoreazione per l'echinococco: negativa. Ricerca fibre elastiche: positiva. Espettorato fetido: negativo per il B. K. Decorso progressivamente peggiorante. Il malato muore in 9ª giornata con segni di collasso cardiaco.

Diagnosi: *Piopnx. spontaneo S. da suppurazione polmonare.*

Caso XXIX. — Giul. Giuseppe, anni 37, ferroviere (5-22 gennaio 1932).

Il p. aveva da molto tempo bronchiettasie con tosse ed espettorato abbondante. Dieci giorni dopo intervento operatorio per ulcera gastrica in anestesia lombare e narcosi cloroformica il p. accusa fatti broncopneumonici con espettorato molto abbondante e febbre, con reperto di fatti umidi diffusi specialmente alle due basi, dove si apprezza ottusità, specie a D. In una zona circoscritta della base D. soffio tubario e rantoli a grosse bolle con risonanza anforica. Cutireazione: + — —. B. K. nell'espettorato: negativo. Dopo 8 giorni di degenza insorge dolore brusco alla base D. con febbre alta, aggravamento dello stato generale e diminuzione brusca della quantità di espettorato. Reperto obbiettivo di idropnx. basilare. Una puntura esplorativa estrae liquido purulento. Viene trasferito in clinica chirurgica per toracotomia, assai peggiorato.

Diagnosi: *Piopnx. spontaneo D. da probabile rottura di vescicola enfisematosa parabronchiettasica in soggetto con broncopolmonite diffusa postoperatoria.*

Caso XXX. — Camp. Pietro, anni 57, minatore (24 luglio 1935-27 luglio 1935).

Tossicoloso da diverso tempo. Da circa 1 mese dolore emitorace S. insorto improvvisamente con febbre a carattere continuo, remittente, dispnea, tosse ed espettorato mucopurulento abbondante. Condizioni generali gravissime.

E. O. — Segni di bolla pneumotoracica e di abbondante versamento a S. La radiografia conferma il reperto; una puntura esplorativa dà esito a liquido purulento. Il p. viene inviato in Clinica Chirurgica ove viene sottoposto a toracotomia; 24 ore dopo il p. muore: non viene praticata autopsia.

Diagnosi: *Piopnx. spontaneo S. da probabile ascesso polmonare.*

Caso XXXI. — Luc. Maria, anni 32, maestra (13 maggio 1936-22 maggio 1936).

40 giorni fa broncopolmonite influenzale altamente febbrile. Dopo 10 giorni di malattia, quando stava già meglio ed era sfebbrata, dolore alla base destra, brivido, febbre e tosse stizzosa.

E. O. — Segni di bolla aerea soprastante e abbondante liquido pleurico. Cutireazione alla tubercolina: — — —. Temperatura altamente febbrile. Espettorato abbondante e purulento. B. K.: negativo. Liquido pleurico essudativo con cultura positiva per piogeni. Radiografia: Idropnx. S. con numerosi livelli liquidi. Nulla a D. Esito in pachipleurite S. Esce in condizioni stazionarie.

Diagnosi: *Piopnx. S. da pregressa bronco-polmonite.*

Caso XXXII. — Tav. Antonia, anni 11, scolara (22 dicembre 1936-11 marzo 1937).

Morbillo e varicella nell'infanzia. Spesso bronchiti acute, febbrili, talvolta con focolai broncopneumonici. 4 anni fa pleurite essudativa D. 4 giorni fa bronchite diffusa e focolaio broncopolmonare alla base S. 3 giorni dopo di notte avvertì acutissimo dolore puntorio sotto la mammella S. dispnea e tosse stizzosa.

E. O. — Enfisema sottocutaneo alle parti alte dei 2 emitoraci ed al collo. Segni di focolai broncopneumonici alle due basi; alla base S. quà e là zone timpaniche come da bolle gassose, mal delimitabili. Aritmia extrasistolica. Stato generale buono, dispnea e cianosi. Febbre alta a tipo settico. Cutireazione alla tubercolina: — — —. Pressione pleurica: + 8 + 6. Si estraggono cc. 200 aria; dopo pochi atti respiratori pressione: + 16 + 18. Radiografia: segni di enfisema sottocutaneo bilaterale alla base D., numerosissime ombrette a tipo di focolaio broncopolmonare. Non dimostrabile liquido nei seni. Nei radiogrammi seguenti miglioramento progressivo dei reperti. Rapida scomparsa dell'enfisema sottocutaneo e della bolla gassosa. Decorso progressivamente migliore fino alla guarigione.

Diagnosi: *Pnx. spontaneo S. a valvola in corso di broncopolmonite influenzale. Lacerazione pleuroparietale con notevole enfisema sottocutaneo.*

Caso XXXIII. — Cil. Francesco, anni 49, funzionario (20 giugno 1938; tuttora degente).

Fumatore accanito (60 sigarette). Un mese fa e 6 giorni dopo operazione di emorroidi in anestesia locale, il p. accusò improvvisamente brivido e febbre a 39° ceduto dopo 3 ore. 5 giorni dopo febbricola pomeridiana. Da 7 giorni accusa dolore alla base emitorace D. con temperature continuo-remittenti sempre più elevate e tosse con espettorato mucopurulento.

E. O. — Ipofonesi lievissima nella zona media polmonare D. con lieve aumento del F. V. T. Numerosi rantolini crepitanti e qualche sfregamento. Cutireazione: — — —; Gl. bianchi 13.900; espettorato purulento B. K.: negativo; rare fibre elastiche. La radiografia mostra focolaio ascessuale del lobo medio D. senza reazione pleurica. In 13ª giornata di degenza, improvviso dolore all'emitorace D. con esacerbazione negli atti respiratori. Radiografia: bolla idroaerea che comprime notevolmente il polmone

Diagnosi: *Pnx. spontaneo D in corso di ascesso polmonare post-operatorio.*

La nostra casistica comprende:

4 casi di pnx spontaneo benigno (12,1)%;

8 casi di pnx spontaneo a decorso benigno di sospetta, ma non comprovata eziologia specifica (24,2 %) } totale 57,5 %

11 casi di pnx spontaneo tubercolare (33,3 %) }

4 casi di pnx spontaneo in soggetti asmatici o enfisematosi (12,1 %);

6 casi di pnx spontaneo in pneumopatie acute o croniche non specifiche (18,1 %).

Queste cifre sono alquanto diverse da quelle conosciute in letteratura: merita speciale considerazione la nostra percentuale del 57,5 % di pnx spontanei di sospetta o comprovata eziologia specifica rispetto a quella accettata dagli Autori (West, Fränkel, Cruice) che si aggira sul 90 %. A noi sembra che questo sia dovuto al fatto che fino a qualche anno fa rientravano nel grande gruppo dell'eziologia tbc. e quei casi di pnx da noi considerati a parte sotto la denominazione di benigni e alcuni consecutivi a pneumopatie acute o croniche non specifiche. Infatti anche secondo le osservazioni di Minet e Houche venne riconosciuta la possibilità d'un errore d'interpretazione eziologica nei riguardi delle pneumopatie non specifiche.

Se alla nostra percentuale del 57,5 % aggiungiamo quelle riferentisi a queste altre 2 forme di pnx spontaneo, la percentuale oltrepassa l'80 %.

Del resto le statistiche di Rodsajewski (56 %) e di Biach (77 %), citati da Paolini, sono significative in questo senso.

Le nostre osservazioni ci consentono di costruire in una rapida sintesi le principali caratteristiche del pnx spontaneo, di cui cercheremo, in base ad un criterio prevalentemente clinico, di rilevare i caratteri differenziali rispetto alle diverse eziologie qui considerate.

Eziologia. — Da un punto di vista eziologico possiamo considerare il pnx spontaneo:

1) episodio improvviso che sopravviene acutamente in individui perfettamente sani;

2) episodio improvviso che colpisce individui portatori di una lesione specifica polmonare guarita clinicamente;

3) episodio sintomatico di tbc. polmonare in atto;

4) complicazione insorgente in individui asmatici o comunque enfisematosi;

5) complicazione di pneumopatie acute o croniche non specifiche.

Circa la frequenza delle varie eziologie quella specifica, che è certamente più importante, risulta un po' meno frequente di quanto si ritenga abitualmente, malgrado che non abbiamo esitato a considerare specifici quei casi, in cui pur con un decorso estremamente benigno, si poteva, o per precedenti patologici remoti o per minime lesioni verificatesi nell'ulteriore decorso, sospettare l'infezione tubercolare. Infatti è acquisizione clinica di vecchia data (Dumarest e Murard,, 1911) che il pnx spontaneo tubercolare è spesso a decorso favorevole e non sempre rappresenta una complicazione del processo.

In soggetti asmatici o enfisematosi il pnx spontaneo è un episodio raro.

La letteratura mondiale ne descrive solo 12 casi: se noi ne abbiamo osservato ben 3 casi, ciò è giustificato dal fatto che nella nostra Clinica sono passati per vari anni, per particolari motivi di studio, un gran numero di soggetti asmatici.

I precedenti asmatici di questi soggetti risalivano ad oltre 7 anni nei casi XXIV e XXV e a circa 2 nel XXVI.

Circa l'eziologia, anche noi nostri casi, dobbiamo pensare all'instaurarsi di un enfisema marginale per i continui sforzi espiratori durante gli attacchi asmatici che risalgono generalmente a molti anni.

Raramente lo sforzo può portare come fattore determinante alla rottura

della bolla enfisematosa (caso XXVI), ma nella maggioranza dei casi secondo la nostra letteratura, questa può avvenire al di fuori di esso.

Una menzione maggiore merita il pnx spontaneo nel corso di pneumopatie acute o croniche non specifiche.

Fino al 1934 quest'evenienza era considerata rarissima: precedenti osservazioni la valutavano al 0,47 %. Le accurate statistiche di Minet e Houcke, tratte dall'Ospedale della Charité a Parigi, hanno invece chiaramente dimostrato, che la suddetta percentuale era moltò inferiore alla realtà. Gli autori francesi riportano la percentuale dell'8,47 %, noi ottenendone una di circa il 15 %, la confermiamo ulteriormente.

Rimane ancora da considerare il pnx spontaneo benigno: per brevità ne tralasciamo qui ogni cenno, vi ritorneremo in seguito quando ne esporremo gli attuali criteri ezio-patogenetici.

Circa l'età, in accordo alle osservazioni precedenti, il pnx spontaneo è un'affezione che colpisce prevalentemente l'età giovanile (da 20 a 30 anni), tranne che per gli asmatici nei quali è logicamente appannaggio d'età più avanzata (da 20 a 50 anni).

Circa il sesso una netta prevalenza si verifica nell'uomo: nei nostri 4 casi di pnx spontaneo benigno si trattava esclusivamente di uomini da 21 a 31 anni.

Non ci risulta che il mestiere abbia grande importanza, nondimeno proprio in 3 casi di pnx spontaneo benigno si trattava di lavori gravosi (autista di autotreni, muratore, meccanico).

Rispetto all'importanza dello sforzo sia respiratorio che fisico muscolare come causa determinante immediata l'insorgenza dell'episodio acuto, sebbene Castex e Collab. abbiano sottolineato la frequenza di pnx durante e subito dopo uno sforzo, noi l'abbiamo osservato piuttosto raramente. In un solo caso (VII) l'episodio acuto pneumotoracico si instaurò in diretto rapporto con un trauma (caduta sui talloni) probabilmente per lacerazioni di aderenze pleuriche, confermate successivamente all'esame radiologico.

Abbiamo invece notato l'instaurarsi di pnx spontaneo a breve distanza di pnx terapeutico in 2 (casi XXI e XXII) soggetti con antiche e conclamate lesioni specifiche. Evenienza questa non molto rara e che occorre sempre tener presente quando si pratica un pnx terapeutico. Recentemente Kiss di Budapest ha richiamato l'attenzione su questa evenienza esponendo 3 casi di pnx spontanei complicanti il pnx artificiale.

Sintomatologia. — L'inizio è abitualmente brusco, senza prodromi, per dolore ad un emitorace a volte brutale da immobilizzare il paziente, altre volte attenuato fino a passare quasi inosservato: si instaura contemporaneamente dispnea d'intensità variabile da caso a caso; a volte lieve cianosi.

La sintomatologia obiettiva è quella classica della presenza d'aria nel cavo pleurico: da piccole bolle pneumotoraciche, evidenziabili solo all'asame radioscopico, si passa al completo collasso polmonare per pnx massivo. Tralasciando di ricordare i vari segni fisici già ben noti da tempo, vogliamo ricordare che non è difficile riscontrare dallo stesso lato una midriasi pupillare per irritazione del simpatico cervicale, da noi osservata in alcuni casi. Del resto già Banuadi ha richiamato l'attenzione sui fenomeni nervosi del pnx spontaneo.

Tra le complicazioni ricordiamo lo spostamento del mediastino a volte tale da richiedere un immediato intervento decompressivo: in una delle nostre osservazioni di pnx spontaneo benigno (caso III), l'abbiamo osservato di notevole entità; tuttavia l'ulteriore decorso è generalmente favorevole dato il rapido riassorbimento dell'aria.

La reazione pleurica (versamento, formazione di aderenze) si osserva quasi costantemente nei pnx spontanei tubercolari: non ci sembra tuttavia di poter concludere con Kyaergaard che tutti i pnx specifici si accompagnino a essudazione pleurica. Dumarest e Murard ne hanno chiaramente dimostrata la possibilità, noi ne abbiamo avuta la conferma clinica in vari casi che pur avevano lesioni tubercolari.

Nel pnx spontaneo benigno manca generalmente ogni reazione pleurica, solo raramente si osserva una lieve falda di liquido (caso III).

Ricordiamo invece la possibilità di emotorace anche in pnx spontaneo benigno (caso I), osservazione però estremamente rara.

Vio, che ha descritto per esteso questo caso di emopnx. spontaneo benigno, rileva giustamente la particolare benignità del decorso, controllata anche a distanza di 3 mesi, malgrado la complicazione del cospicuo versamento ematico. Nello stesso senso concludono Centano, Prichieri e Portello che hanno descritto recentemente un altro caso di emopnx. spontaneo benigno.

Nei pnx. spontanei di sospetta eziologia specifica abbiamo notato spesso la preesistenza di aderenze pleuriche, tanto che ne abbiamo desunto un criterio importante per il loro nosografismo: in questi stessi casi abbiamo osservato a volte versamento pleurico di piccola entità.

La reazione febbrile si accompagna generalmente ai pnx tubercolari, a volte precede l'episodio acuto, che segna allora un rapido e persistente rialzo febbrile. Nei sospetti specifici il pnx è seguito da scarsa elevazione termica di breve durata.

Nei pnx spontanei benigni la reazione febbrile è di regola assente.

Nei soggetti asmatici o enfisematosi febbre e reazione pleurica mancano; infine nelle pneumopatie acute e croniche non specifiche esiste logicamente febbre, versamento pleurico, a volte empiema.

Circa il lato colpito ricordiamo che in 3 su 4 casi di pnx. benigno l'episodio si svolse all'emitorace sinistro; nelle altre forme di pnx spontaneo lo abbiamo osservato indifferentemente a destra e a sinistra.

La cutireazione alla tubercolina è stata negativa o debolmente positiva nei casi di pnx benigno e nei pazienti sospetti specifici e asmatici, quasi sempre positiva nei specifici; certamente il criterio che se ne può trarre è di scarso valore; piuttosto nei casi dubbi è consigliabile ricorrere all'intradermoreazione con anatubercolina di Petragnani, che ci ha dato sempre soddisfacenti risultati.

Nella gran maggioranza dei casi il pnx era chiuso (29 su 33): le 4 forme aperte erano tutte a valvola e come era facile prevedere, tutte in soggetti specifici o sospetti.

Le recidive sono state pochissime: abbiamo potuto accertarle solo in 2 casi (XI e XXIV) ed in una terza di pnx benigno (caso II) ne è stato possibile solo il sospetto. Ciò è in contrasto con quanto hanno osservato altri AA. (Salaris, Castex ecc.) e cioè che la recidiva si verifica con tale frequenza nei casi di pnx spontaneo benigno da costituirne una caratteristica.

La misura della pressione endo-pleurica, saggiata ripetutamente in molti dei nostri casi, non fornisce dati utili alla schematizzazione dell'affezione, date le grandi varianti (da pressioni fortemente positive ed altre nettamente negative) osservate da caso a caso.

Tuttavia, a nostro avviso, il saggiarla è indispensabile perchè ci permette di trarre deduzioni diagnostiche sulla forma del pnx, di evitare i pericoli di troppe alte tensioni positive in pleura ricorrendo a sottrazioni di aria, o viceversa di dominare con l'accollamento dei monconi, rifornendo il pnx, una fistola pleuro-polmonare.

Sono questi i criteri consigliati dal nostro Maestro come i più adatti a regolare la nostra condotta terapeutica.

Nei casi di pnx spontaneo di sospetta natura specifica l'esame accurato dell'eventuale versamento pleurico ha messo in evidenza nella quasi totalità dei casi di carattere essudativo con prevalenza di linfociti. Spesso la ricerca del bacillo di Koch, le prove culturali e biologiche nell'espettorato e nel liquido pleurico hanno convalidato il nostro sospetto, giustificando quindi il criterio nosografico adottato malgrado i ripetuti reperti radiologici negativi.

Quadro radiologico. — Non ci fermeremo sul quadro radiologico del pnx e delle sue complicazioni (ernia e spostamento mediastinico, versamento, ecc.) perchè ormai ben noto.

Ci è sembrato invece di maggiore interesse studiare radiologicamente, a distanza di vari mesi, quei pazienti che avevano favorevolmente superato il pnx, perchè solo lo stato del parenchima riespanso ci poteva dare qualche indicazione su eventuali lesioni causali o consecutive all'episodio pneumotoracico.

Abbiamo eseguito quindi una sistematica revisione radiologica specie dei casi a decorso clinico favorevole. In qualche caso, che clinicamente poteva essere ritenuto benigno, abbiamo visto infatti evidenziarsi a distanza di qualche mese, lesioni parenchimali di tipo specifico. In particolare nel caso X si imponeva la diagnosi clinica di pnx spontaneo benigno, anche perchè all'uscita nessuna lesione si osservava radiologicamente nel parenchima perfettamente riespanso; a distanza di soli 3 mesi, una nuova radiografia ci rivelava la presenza di noduli di tipo specifico all'apice sinistro (vedi figure). Anche di altre osservazioni particolarmente istruttive in tal senso riportiamo i reperti radiografici a distanza, che, per brevità, vengono illustrati solo nelle rispettive leggende.

Insistiamo quindi sull'importanza di controlli radiologici lontani dall'episodio acuto, a polmone completamente riespanso; essi possono fornire indizi preziosi per un esatto giudizio diagnostico.

Molti Autori, infatti, che hanno descritto numerosi casi di pnx spontaneo benigno, hanno trascurato questa indagine radiologica, che a noi ci è apparsa di grande importanza.

Non abbiamo mai visto quelle immagini radiologiche di vescicole enfisematose marginali, descritte da Salaris e documentate toracoscopicamente dalla Scuola Argentina di Castex, le quali avrebbero grande importanza eziopatogenetica nel pnx spontaneo benigno. Riteniamo questa dimostrazione che pure talvolta viene simulata da briglie aderenziali che si intrecciano a mentire immagini bollose marginali (vedi figura n. 6, caso X), un reperto

fortunato che non fu possibile evidenziare in nessuno dei nostri casi. Noi ammettiamo la possibilità di queste speciali formazioni enfisematose circoscritte; pensiamo tuttavia, secondo le nostre osservazioni, che non si tratta di un'evenienza così frequente, da poter spiegare l'eziopatogenesi di tutti i casi di pnx spontaneo benigno.

Decorso. — Il pnx spontaneo benigno guarisce in media in 30 giorni; abbiamo invece osservato un decorso prolungato, con notevoli variazioni individuali, nei soggetti specifici o sospetti.

Negli asmatici l'affezione non oltrepassa generalmente il mese, mentre negli individui con pneumopatie acute non specifiche, la durata è maggiore e spesso complicata da idro- o pio-pnx.

Per quanto riguarda l'esito lontano abbiamo visto che nei pnx benigni si verifica constantemente una completa e duratura guarigione, salvo naturalmente l'eventualità di recidive; nei soggetti specifici o sospetti l'esito può essere duplice: o una guarigione clinica completa o più spesso un peggioramento della lesione pleuro-polmonare che a volte giunge fino all'*obitus*.

Negli asmatici si assiste generalmente alla scomparsa rapida dei sintomi del pnx; noi tuttavia abbiamo osservato un caso di pnx spontaneo insorto durante attacco asmatico che ebbe esito letale.

Abbiamo trovato nella letteratura soltanto tre casi simili al nostro (osservazioni di Emerson-Beeler con autopsia, di Fornet e quella recente di Faulker e Wagner), e, poichè l'asma è di per sè raramente mortale (Antoniazzi, Scimone), facciamo notare che il pnx è una delle complicazioni che può causare il decesso.

Altra complicazione da noi notata, oltre all'emopnx. di cui abbiamo già parlato, è stato l'enfisema mediastinico e sottocutaneo (casi XIX e XXXII).

Trattamento. — Nel trattamento dei nostri casi sono stati seguiti i seguenti criteri:

1) nel pnx chiuso, se la pressione endo-pleurica non è troppo alta e mancano sintomi di spostamento mediastinico, il criterio terapeutico dev'essere improntato ad una vigilante attesa saggiando di tanto in tanto la pressione del cavo pleurico per sincerarsi del progressivo riassorbimento dell'aria;

2) nel pnx a valvola, è utile introdurre aria per riuscire a far collabire i lembi della ferita pleuro-polmonare. In questi casi, generalmente specifici, un grave ostacolo è rappresentato dalle aderenze pleuriche, che impediscono spesso il collasso polmonare;

3) nell'idropnx si dovrà ricorrere a toracentesi o meglio a pneumotoracentesi per mantenere nel cavo pleurico una lieve persistente pressione positiva;

4) nell'emopnx. sono indicati coagulanti e eventualmente anche trasfusioni, a volte caute toracentesi;

5) nel piopnx. sono indispensabili lavaggi pleurici ripetuti e spesso toracotomie.

Inoltre una cura generale ricostituente è obbligatoria nei casi specifici e ancor più nei sospetti.

In tutti i casi il riposo a letto è assolutamente necessario; molto spesso è sufficiente a far rapidamente dileguare ogni sintomatologia.

Patogenesi. — Solo i reperti radiografici, toracoscopici e autopsici possono chiarire la patogenesi del pnx spontaneo.

Data la benignità dell'affezione, il controllo autopsico è certamente un reperto raro e nella nostra casistica solo 4 casi poterono essere seguiti al tavolo anatomico, ma si trattava di pnx in corso di tbc. in atto.

Poichè non abbiamo eseguito indagini toracoscopiche, che pure hanno valore decisivo ai fini della ezio-patogenesi (come dimostrano i brillanti risultati ottenuti recentemente con questo mezzo di indagine da Castex e Coll.) i criteri che possiamo trarre dagli esami radiologici, anche se ripetuti e a distanza, non sono sufficienti per porre su basi precise il problema patogenetico del pnx spontaneo.

Cercheremo quindi di esaminare se le moderne vedute su questa affezione si possono applicare alle varie forme di pnx da noi osservate.

1) *Pnx spontaneo tbc.*: Frugoni in una lezione clinica sul pnx tbc. ha stabilito che le lesioni specifiche che possono condurre alla fistola pleuro-polmonare sono le seguenti: *a*) caverne superficiali che si perforano (West e Flint, Havier e Pinard); *b*) ulcerazioni di nodi caseosi sottopleurici (Letulle, Jaccoud); *c*) rottura di piccole bolle di enfisema tbc. (Orth; Fabris ha descritto un caso di enfisema bolloso diffuso tbc. con aspetto microcistico del polmone; *d*) aderenze pleuriche che si strappano, lacerando il parenchima corticale spesso per qualche trauma (caso VII) o qualche sforzo o per distensione di aderenze in corso di pnx terapeutico (casi XXI e XXII).

2) *Pnx spontaneo in soggetti asmatici o enfisematosi*: in questi casi l'episodio si verifica o per rottura di bolle vescicolari con o senza enfisema concomitante (Devilliers, Dittrich, Rheder, Rankin, Bach) o per rottura di vescicole enfisematose interstiziali. Entrambe queste evenienze sono espressione della diffusa alterazione polmonare, conseguenza diretta dl processo asmatico ed enfisematoso.

A volte però, ed è questa la rarità, si può avere sotto l'attacco asmatico (caso XXVI) una tale elevazione della pressione endoalveolare da portare alla lacerazione del tessuto polmonare anche non gravemente leso.

In un caso (XXIV) il pnx che si verificò in corso di bronchiettasia e di asma, è riconducibile a rottura di vescicole enfisematose originantesi col duplice momento eziologico asmatico e bronchiettasico.

3) *Pnx spontaneo in corso di pneumopatie non specifiche.* Secondo le osservazioni di Stoloff, Lereboullet, Lelong e Even, Weill Hallé ha particolare importanza la formazione di un enfisema circoscritto in corrispondenza del quale si verificherebbe la fistola pleuro-polmonare. Minet e Houcke che si sono occupati in modo particolare della questione, accettano senza riserve quest'interpretazione patogenetica.

4) *Pnx spontaneo benigno.* Per molto tempo la eziopatogenesi di questa forma di pnx rimase oscura ed oggetto di discordanti ipotesi.

Dopo le classiche osservazioni anatomo-patologiche di Hayascky, di Fischer e di Fischer-Wasels, ulteriormente documentate dai reperti toracoscopici di Castex e Collab., essa si è venuta inquadrando in limiti assai più precisi.

In breve il pnx spontaneo benigno, insorge in persone sane per rottura di una vescicola sub-pleurica (spitzemarhen-blasen di Fischer, burbuyas sub-

pleurales di Castex). Queste vescicole sono di 3 tipi: *a*) vescicole insorte in tessuto cicatriziale per meccanismo valvolare da strozzamento delle terminazioni bronchialari del tessuto sclerotico (Fischer e Wasels); questa è l'evenienza più frequente;

b) ampolle da malformazione congenita; si verificano molto raramente; ma tuttavia interessante ricordare che Markon e Warren hanno illustrato un caso di pnx spontaneo bilaterale da rottura di probabili cisti congenite del polmone;

c) bolle sotto-pleuriche da enfisema interstiziale, da lacerazione del tessuto polmonare per penetrazione d'aria negli interstizi fin sotto la pleura (Castex e Mazzei).

Nell'eziologia di queste formazioni sotto-pleuriche gli sforzi respiratori hanno logicamente un posto preminente (Diez), nei nostri casi infatti abbiamo riscontrata spesso la loro importanza.

Queste vescicole sotto-pleuriche insorgono sopratutto in tessuto cicatriziale, il quale per lo più è un esito in guarigione di lesione specifica polmonare. Su questo quasi tutti gli Autori sono d'accordo; quello che è invece da notare è che la pregressa lesione specifica non ha alcun significato prognostico e terapeutico sul pnx benigno, perchè si tratta di un'affezione ormai spenta e clinicamente guarita. Il decorso e l'esito del pnx benigno, i suoi quadri radiologici a distanza ce lo confermano ed appare quindi pienamente giustificata questa distinzione clinica, che comporta differenze prognostiche e terapeutiche della massima importanza. In questi casi lo spettro della tubercolosi non ha più ragione di incombere.

Riteniamo dunque che si possa realmente affermare l'esistenza del pnx spontaneo benigno come entità clinica a se stante; però le osservazioni tratte dai nostri casi ci dicono che una parte almeno dei pnx spontanei a decorso favorevole finiscono per rientrare (sia per criteri clinici che per esami radiologici a distanza) nella grande categoria del pnx tubercolare.

RIASSUNTO.

Gli AA. esaminando una casistica di 33 casi di pnx spontaneo, hanno descritto, sulla base di un rigoroso studio clinico e radiologico condotto anche a distanza di tempo, 4 casi di pnx spontaneo benigno, 19 casi di pnx tubercolare, 4 casi di pnx in soggetti asmatici o enfisematosi e 6 casi in corso di pneumopatie non specifiche. Essi hanno sopratutto cercato di porne in evidenza le varie caratteristiche ezio-patogenetiche, sintomatologiche, prognostiche e terapeutiche.

BIBLIOGRAFIA.

Antoniazzi E. Policlinico, Sez. Medi., 1933.
Argry P. Thèse de Paris, 1887.
Avezzu G. Rif. Med., 447, 1928.
Banaudi C. Pensiero Med., 20-11-1931.
Bauce A. *Il pnx. spont.*, Padova, 1931.
Bach H. *Ueber das Forkommen des Spnt. Pnx. bei Emphysem.* Beitr. z. Klin. d. Tuberck., 1911, XVIII, 21.
Biach. *Zur Aetiologie des Pnx.* Wiener Mediz. Wochen., 1880, 7.
Blemberger K. *Des spont. Pnx.* Deut. Mediz. Wochen., 23, 899, 1937.
Brule M., Huguenin R., Hillemand P. e Gilbrin E. *Pnx. spont. au cours d'une pneumokoniose sans tuberculose.* Bull. Mém. Soc. Hôp., Paris, 1933, XLIX, 424.

CASTEX M. e MAZZEI E. *Nuevos estudios sobre los neumotorax espontaneos.* El Ateneo, Edit., Buenos Aires, 1937.
CASTEX M., MAZZEI E. e VACCAREZZA O. Acc. de Med., 1937.
ID. ID. ID. El Dia méd., marzo 1937.
ID. ID. ID. Rev. Ass. Med. Arg., 1937.
CASTEX M. e MAZZEI E. *Pnx. spont. dans l'asthme.* Presse Méd., 28, 529, 1938.
CASSAËT E. e COLBERT C. *Le pnx. spont. tbc.* Maloine Edit., Paris, 1925.
CICCONARDI G. Beitr. z. Klin. d. Tub., 70, 33, 1928.
CISI C. La Pratica Pediatr., 11-5-1933.
CENTENO A., RICHIERI A. e PORTELLA C. *Emopnx. espontaneo.* La Prensa Med. Arg. 1, 1936
COCCHINI P. e ROSSI V. *Il Pnx. spont. nell'infanzia.* Arch. Pat. Clin. Med., 1931, XI, 46.
COZZOLINO M. Citato da CISI (vedi ibid.).
COURMONT. Citato da SALARIS (vedi ibid.).
COURCOUX A. e LEREBOULLET J. *Le pnx. simple spont.* Presse Méd., 349, 1930.
CRUCE. Citato da DIEZ (vedi ibid.).
DEVILLERS P. Thèse de Paris, 1826.
DIEZ S. *Lo sforzo nella patogenesi del Pnx.* Policlinico, Sez. Med. 1929, 5, 233.
DITTRICH. Citato da DIEZ (vedi ibid.).
DORENDORF H. *Der spont. Pnx.* Klin. Woch., 5-2-1926.
ID. Beitr. z. Klin d. Tuber., 1932, LXXIX, 142.
DUMAREST F. e MURARD CH. Presse Méd., 20, 854, 1912.
EICHORST. Patol. Terap. Spec. Medica.
EMERSON C. e BEELER R. Am. J. of Roentg., X, 126.
FABRIS A Pathologica, 1-6-1919.
FAULKER e WAGNER. Journ. of Allergy, 8, 267, 1937.
FICI V. Giorn. di Tisiol., 3, 1930.
FISCHER B. Zeits. f. Klin. Med., 1-3-1925.
FISCHER B. e WASELS B. Zeitschrift f. klin. Med. 95, 1, 1922.
FRIESDARF. C. Münch Medizin. Woch., 30-9-1927.
FRUGONI C. Giorn. Med. Alto Adige, 10, 1929 e 11, 1930
ID Minerva Medica, 13, 1929.
GAILLARD L. *Le pnx.* Collection Charcot-Delove, 1892.
ID. *Nouveau traité Médic. et Thérap.* di Gilbert e Carnot, 30, 1922.
ID. Arch. gén. de Méd., 1, 1888.
HAYASCHY. Krehl. Zeitsch. f. Pathol., 9, 705, 1905.
HIRSCHBOECH F. J. *Spont. Pnx. A discussion of its causes.* Ann. of Intern. Mediz., 1931, IX, 705.
HAVIER e PINARD. Citati da DIEZ (vedi ibid.).
JACCOUD. Citato da DIEZ (vedi ibid.).
KAHN I. S. New York Med. Journ., 108, 632, 1913.
KAHN I. S. J. Am. Med. Ass., 14-4-1923.
KYAERGARD H. Acta Med. Scand., 43, 1932 e 80, 93, 1933.
KISS L. Orvosi Hetilap. Budapest, 21, 1937
LEREBOULLET, LELONG e EVEN. *Le pnx. spont. non tuber. dans la première enfance.* Le norisson, 1929, 257.
LETULLE M. Le poumon, Paris, 1924.
LIVERANI M. Minerva Med., 56, 1934.
LYUNDAHL L. Deutsch. Arch. f. kl. Med., 126, 224, 1918.
LOVISATO L. *Contr. alla conos. del pnx. spont.* Riv. Pat. Cl. Tuber., 1932, VI, 307.
MARKON D. E. e WARREN J. J. Am. Med. Ass., 1, 826, 1934.
MEINIER. Citato da MINET e HOUEKE (vedi ibid.).
MINET J. e HOUCKE E. Arch. App. Resp. 488, 1934.
MAZZEI e PARDALL R. Prensa Méd. Arg., 1935.
MORELLI E. *La fisiopatol. del pnx. artif.*, Pozzi, Edit., Roma.
MOSCATELLI R. *Pnx. spont.* La Garangola Edit. Padova, 1937.
MUGGIA A. Rinasc. Med., 11, 109, 1934.
NIKOLSKI S. Inaugural Dissertation, 1912, Giessen.
ORTH J. Berl. Med. Woch., 14, 1910.
PARDALL R. Arch. Arg. App. Resp., 1, 1095, 1933.

PARDALL R. e MAZZEI E. *Neumotorax espont. benigno.* Buenos Aires, 1933
PAOLINI R. *Sul pnx. spont tuberc.* Riv. Pat. Clin. Tuberc., VII, 1933
PROUST. Thèse de Paris, 1862.
RANKING. Arch. Génér. Mediz., 1888, 1.
RHEDER. Citato da CASTEX e MAZZEI (vedi monografia, 1937).
RIST E. Bull. Mém. Méd. Hôp., Paris, 53, 785, 1937.
SALARIS C. Riv. Pat. Clin. Tuber., 3, 210, 1934.
SCIMONE I. *Su un caso di asma mortale*, in corso di redazione. Clinica Medica, Roma, 1938.
SELLA U. *La Tisiologia nella prat. med.* Wassermann, Milano, 1933.
STOLOFF E. J. of Med. Sc., 11, 1928.
STAEHELIN. Tratt. Med. Interna, p. I, vol. II.
TERZANI A. Minerva Med., 1929.
VIO R. Policlinico, Sez. Prat., 32, 1445, 1936.
WEST J. The Lancet, 1, 1264, 1897.
WEIL HALLÉ. Citato da MINET e HOUCKE (vedi ibid.).
WEST e FLINT. Citati da DIEZ (vedi ibid.).
WEBER F. P. *Spont. Pnx.* Practitioner, 1919, 11, 190.
UNVERRICHT. Clinica contemp. di Leyden e Klemperer, vol. IV.

II.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE E TERAPIA MEDICA
DELLA R. UNIVERSITÀ DI PISA
Direttore Prof. F. GALDI

Il quadro ematico midollare e periferico nelle discrinie tiroidee (*)

SALVATORE DE RENZI — Assistente e docente
EUGENIO LENZI — Interno

Rapporti fra discrinie e variazioni del quadro ematologico sono noti da molto tempo, ma particolarmente in questi ultimi anni si sono intensificate ed estese le ricerche, sia sperimentali che cliniche, con lo scopo di una migliore conoscenza della regolazione neuroormonica della crasi sanguigna. Noi ci siamo appunto proposti lo studio di tale problema, con particolare riguardo al comportamento della ematopoiesi midollare negli individui discrinici. Abbiamo limitato in un primo tempo il nostro studio alle discrinie tiroidee, per la loro particolare importanza in rapporto alle variazioni del quadro ematico, e perchè non precedentemente studiate per quanto riguarda l'osservazione clinica della ematopoiesi midollare.

L'influenza di un'azione tiroidea sulla regolazione della emopoiesi appare ormai dimostrata da numerose ricerche. Già Ciuffini nel 1906 e in seguito Kocher nel 1908 avevano frequentemente osservato in ammalati di morbo di Basedow un aumento degli eritrociti, particolarmente in casi avanzati della malattia. Gli AA. che in seguito si sono occupati dell'argomento hanno in genere confermata l'esistenza di una frequente tendenza ad aumentata rigenerazione eritrocitaria nelle forme di notevole ipertiroidismo, fatto che appare molte volte in contrasto con le condizioni generali del paziente (Thad-

(*) Il LENZI ha contribuito agli esami ematologici ed alle ricerche bibliografiche. *F. Galdi.*

dea, Zondek, Jorghensen e Warbur, Kleiner, Gamow, Blank, Landsberg, Moldawski, Crosetti, Schwanke, ecc.), e che diminuisce con il miglioramento dello stato patologico. In minor numero sono quegli AA. (Falta, Kocher, ecc.) i quali ammettono che l'eritropoiesi non si modifichi nel morbo di Basedow. Sono stati anche osservati casi di notevole eritrocitosi; fra gli altri, Zondek ha descritto 3 Basedow a carattere familiare con rispettivamente 13 milioni, 7 milioni e 8 milioni di emazie per mm^3. Sono sopratutto frequenti i reperti di policromatofilia (Blank, Thaddea) e di reticolocitosi (Moldawski, Crosetti, Thaddea), i quali sono dimostrativi per una aumentata attività eritropoietica in relazione alla iperincrezione tiroidea.

Il tasso emoglobinico appare molto spesso piuttosto alto, con un valore globulare che però di solito non supera l'unità (Thaddea, Blank, Crosetti, ecc.); anzi secondo Schwanke si manterrebbe piuttosto basso.

Dalle ricerche di Zondek è noto che la somministrazione di estratti tiroidei provoca nell'uomo normale un aumento degli eritrociti circolanti, senza un corrispondente aumento della emoglobina. Più raramente si può assistere al fenomeno opposto, evenienza che però viene considerata da Zondek come una reazione bifasica; anche le piastrine appaiono aumentate. Secondo altri (Fisser, Tixier, ecc.) le forti dosi di estratti tiroidei provocano una deglobulizzazione. In seguito tali esperienze sono state ripetute sia negli individui normali che in anemici (Zondek, Unbricht, Bose, Crosetti), in schizofrenici (Hoskins), ecc., ottenendosi con somministrazioni degli estratti tiroidei un aumento frequente, per quanto modesto, delle emazie e particolarmente degli eritrociti granulo-filamentosi. Identici risultati sono stati ottenuti con ricerche sperimentali condotte su animali, specialmente l'aumento delle emazie granulo-filamentose (Mansfeld-Ashe, Furuva, Scherman, Grodnitzk, Crosetti, Jedlowski, Kunde, Scala e Scognamiglio, ecc.). Lo studio istologico del midollo osseo in tali ricerche sperimentali ha dimostrato uno stato iperplasico (Ollino, Scala e Scognamiglio) con aumento degli elementi della serie rossa e particolarmente delle forme meno evolute, e con diminuzione degli elementi della serie bianca (Nakao, Thaddea, Arullani).

Nel mixedema e nella cachessia tireopriva il reperto della diminuita quantità dei globuli rossi è quasi costante, ed a volte molto notevole (Kocher (1883), Esser, Benge ed Egel, Schmondel, Leichtenstein, Formacek ed Hastovec, Schömberg, Hansen e Kergoda, Bucholtz, Boros, Sharpe, ecc.); a tale fatto si accompagna in genere una diminuzione della emoglobina, diminuzione che però non è sempre proporzionale all'anemia, cosicchè in vari casi il valore globulare supera l'unità. E' similmente frequente la macrocitosi, la ovalocitosi, la comparsa di eritrociti nucleati nel sangue circolante (Kraepelin, Vaquez), e la diminuzione od assenza dei reticolociti (Sharpe): Boros ha descritto tali reperti in 5 casi su 7 di mixedema con grave anemia, Sharpe in 9 casi su 20 di mixedema. Inoltre appaiono descritti nella letteratura che abbiamo potuto consultare, ben 13 casi di mixedema con sindrome anemica a tipo biermeriano (Means, Hermann e Castle, Giffin e Bowlern, Lesser e Andersohn, Gulland e Godal, Boros, Holboll), vari dei quali sono stati molto beneficamente influenzati da una terapia mista epatica e tiroidea. Sharpe ritiene che non si tratti di una anemia perniciosiforme di genesi epatica, ma da ipoplasia midollare; il trattamento epatico appare insufficiente, mentre buoni risultati sarebbero stati ottenuti con una terapia ferro-

tiroidea. Sono anche noti alcuni casi di anemia di Biermer che dimostravano anatomicamente uno stato di sclerosi ed atrofia della glandola tiroidea. Recentemente Limarzi e collab. hanno ottenuto un notevole miglioramento nel morbo di Vaquez mediante la tiroidectomia.

Anche negli animali stiroidati il sangue circolante appare notevolmente povero di emazie (Sanquirico e Canalis 1884, Albertoni e Rizzoni, Pastoiew), con diminuzione dei reticolociti (Scherman), macrocitosi ed aumento del valore globulare (Kunde), mentre diminuisce la resistenza osmotica delle emazie. Il reperto ematologico, sia negli individui mixedematosi che negli animali stiroidati, migliora notevolmente con la somministrazione di estratti tiroidei (Esser, Zebrowski, Scherman, Zondek, Kocher, Hotkins e Sleeper, Boros, Kunde, ecc.), per quanto in alcuni di tali casi si siano ottenuti i migliori effetti con dosi piccole anzichè con dosi elevate, poichè queste ultime accentuavano la deglobulizzazione (Esser, Tixer).

Carnot e Deflandre hanno dimostrato la mancanza del potere eritropoietico del siero di animali anemici se si praticava la tiroidectomia, Müller ha notato che certe sostanze, da lui chiamate ematopoietine, presenti nel sangue di animali tenuti lungamente a bassa pressione atmosferica, avevano una costante azione stimolatrice della eritropoiesi negli animali normali, mentre tale effetto era molto meno spiccato negli animali stiroidati. Analogamente Mansfeld ha notato che mancava l'effetto eritropoietico della bassa pressione atmosferica negli animali stiroidati. In seguito altre ricerche sperimentali hanno confermata la nozione della partecipazione funzionale della tiroide alla rigenerazione eritrocitaria, con particolare azione antiperniciosa tiroidea, tanto che è stata anche introdotta nella terapia dell'anemia biermeriana l'associazione del fegato con preparati tiroidei. Il meccanismo di tale particolare azione tiroidea è stato recentemente studiato con lavori sperimentali, alcuni dei quali ancora in corso, particolarmente da Mansfeld e collab. Tali ricerche avrebbero dimostrato che l'increto tiroideo non è necessario per la formazione del principio antipernicioso epatico, mentre invece è indispensabile per rendere attivo tale principio. Infatti i preparati di fegato di cani stiroidati hanno una attività per nulla inferiore a quelli di animali normali, mentre i preparati epatici appaiono inattivi se somministrati ad animali stiroidati.

Mansfeld e Sos hanno precisato la natura chimica dell'ormone mielotropo tiroideo; tale sostanza attiva può essere isolata dalla tirosina e da altre sostanze tiroidee, nella frazione acido-insolubile degli estratti tiroidei, mediante trattamento con barite ed acidi deboli: la sostanza non mostra alcuna delle proprietà della tirossina, ed ha la proprietà biologica di rendere attivi per la eritropoiesi i preparati antianemici di fegato, se iniettata a conigli stiroidati ed anemizzati secondo Gottlebe.

Per quanto riguarda la serie bianca è noto che nel Basedow si ha leucopenia, prevalentemente a carico dei granulociti neutrofili — mentre secondo qualche A. farebbero eccezione gli eosinofili —; coesiste un aumento sia relativo che assoluto degli elementi mononucleati (Carpi e Giovine, Gordon, Jagic, Kurloff, Quadri, Giordano, Pellicani, Salvatore, Marañon, Pende, Falta, Bolden, Niedeberg, Zondek, Kocher, Steiger, Thaddea, Hertz, ecc.),. La linfocitosi appare in relazione con lo stato di iperplasia degli organi linfopoietici presente nel Basedow, e ben nota agli anatomopatologi (Bonnet, Gierke, Gowers, Rössle, ecc.), e che a volte presenta note di particolare importanza

anche per il decorso della malattia (stato timo-linfatico, morte timica, ecc.), per quanto le modificazioni del quadro ematologico non siano in genere proporzionali alla gravità del morbo.

La somministrazione dei princìpi tiroidei provoca nell'uomo normale una diminuzione dei polinucleati ed un aumento dei mononucleati (Bertelli, Schweger, Falta, Rondelli e Di Matteis ecc.), ed avrebbe lo stesso effetto anche nel Basedow (Falta, Newburgh, Nobel, Th. Kocher). Le ricerche condotte con somministrazione di estratti tiroidei agli animali hanno dato luogo a risultati contrastanti, poichè, mentre Castle non ha notato sensibili modificazioni del quadro leucocitario, Ponder ha osservato un aumento cospicuo dei granulociti con notevole spostamento a sinistra dello schema di Arneth a dimostrazione di un'azione tiroidea, ma più frequentemente è stata dimostrata una diminuzione dei polinucleati circolanti (Nakao, Thaddea, Arullani, Scala e Scognamiglio).

Nell'ipotiroidismo il quadro ematologico bianco è caratterizzato da leucopenia con neutropenia e linfocitosi relativa (Esser, Deutsch, Benge ed Engel, Kocher, ecc.) od anche assoluta secondo Steiger, Mc. Culley, ecc.; qualche volta monocitosi ed eosinofilia, più rara la presenza di linfoblasti (Esser) o di mieloblasti segnalata da Fonio, Mendel, Esser, ecc., accompagnati a leucocitosi (Mendel, Schotten, Murray, Morimoto). Durante l'opoterapia tiroidea anche il quadro leucocitario tende a normalizzarsi per un aumento dei neutrofili ed una diminuzione di linfociti (Kocher, Hertz).

***

Noi abbiamo studiati 17 casi di ipertiroidismo, che abbiamo disposti secondo l'intensità della discrinia rivelata dal M. B. e 2 casi di mixedema, dei quali il secondo è un mixedema ipofisario. Abbiamo voluto studiare specialmente il quadro ematologico midollare in confronto con il quadro ematologico periferico.

CASISTICA.

Caso I. — G. Maria, di anni 31, coniugata, a. a. c., da Pisa, ammessa all'ambulatorio della Clinica Medica il 17 maggio 1938.

Diagnosi clinica: Morbo di Flaiani-Basedow.

Notizie anamnestiche e cliniche: La paziente 3 anni or sono nella convalescenza di una malattia influenzale notò la comparsa di una discreta tumefazione della regione anteriore bassa del collo, si accorse che gli occhi si facevano più prominenti, cominciò ad accusare palpitazioni di cuore, tremori e frequenti scariche diarroiche. Questa sintomatologia andò progressivamente accentuandosi e si accompagnò a notevole dimagramento.

Attualmente la paziente presenta discreto esoftalmo, leggeri tremori, discreta tumefazione nella regione tiroidea. Da 2 anni pratica una terapia di diiodotirosina, siero-antitiroideo, e un anno fa si è sottoposta a diverse sedute roëntgenterapiche; questa triplice terapia ha riportato la paziente in buone condizioni, tanto da farle riacquistare circa 15 Kg. di peso.

17 maggio 1938: *Ricambio energetico*: Quoziente respiratorio 0,70; Metabolismo basale 1689; Diff. Benedict % + 11.

Dati ematologici (17 maggio 1938).

Sangue periferico: Globuli rossi 4.520.000; Hb. 96; Valore globulare 1,06; Globuli bianchi 5.100; piastrine 285.000.

Formula leucocitaria: Neutrofili 75,5 %; eosinofili 2 %; linfociti 16,5 %; monociti 5 %.

Resistenza globulare: Mx. 0,40; Mn. 0,50.

Tempo di emorragia: 2' e 30''.

Eritrocitometria: Sangue periferico: Micron: 5,16 : 14 per mille; 6,02 : 230 p. m.; 6,88 : 582 p. m.; 7,74 : 138 p. m.; 8,60 : 36 p. m.; valore medio diametrico, Micron 6,83.

Sangue midollare: Micron: 6,02 : 40 per mille; 6,88 : 442 p. m.; 7,74 : 368 p. m.; 8,60 : 134 p. m.; 9,96 : 16 p. m.; valore medio diametrico, Micron 7,22.

Sangue midollare (V. Tabella): Elementi nucleati per mmc. 41,400; Rapporto leuco-eritrogenetico 1,31; Rapporto immaturi-maturi 2,80.

Nota: 2 forme staminali in cariocinesi. Numerosi nuclei istioidi senza citoplasma.

Caso II. — M. Laura, di anni 57, nubile, a. a. c., da Viareggio, ammessa in Clinica Medica il 31 maggio 1938.

Diagnosi clinica: Gozzo con ipertiroidismo.

Notizie anamnestiche e cliniche: Padre morto di paralisi progressiva. La paziente ha avuto mestruazioni irregolari per intercorrenza, specialmente in questi ultimi 5 anni, nei quali si sono presentate con forte ritardo, anche di qualche mese; da un anno è entrata in menopausa. All'età di 43 anni ha sofferto di un ascesso freddo alla regione glutea destra. Dopo la guarigione di questa affezione la paziente cominciò a notare una tumefazione alla regione anteriore del collo, estrinsecantesi maggiormente verso destra, tumefazione che è andata progressivamente aumentando di volume. In questi ultimi tempi sono comparse vámpate di calore, moleste palpitazioni cardiache, e irrequietezza.

Attualmente la paziente presenta una notevole tumefazione alla regione tiroidea, lieve difetto di convergenza dei bulbi oculari, tachicardia, facili reazioni vasomotorie.

2 giugno 1938: *Ricambio energetico*: Età a. 57; peso kg. 53,500; altezza cm. 156, Quoziente respiratorio 0,73; Metabolismo basale 1353; Diff. Benedict % +13,7.

Dati ematologici (3 giugno 1938).

Sangue periferico: Globuli rossi 3.370.000; Hb. 88; valore globulare 1,10; Globuli bianchi 4.600.

Formula leucocitaria: Neutrofili 64 %; eosinofili 1 %; linfociti 29 % monociti 6 %.

Resistenza globulare: Mx. 0,36; Mn. 0,50.

Tempo di emorragia: 3'.

Eritrocitometria: Sangue midollare: Micron: 6,02 : 6 per mille; 6,88 : 524 p. m.; 7,74 : 336 p. m.; 8,60 : 122 p. m.; 9,46 : 12 p. m.; valore medio diametrico, Micron 7,40.

Sangue periferico: Micron: 6,02 : 28 per mille; 6,88 : 560 p. m.; 7,74 : 308 p. m.; 8,60 : 100 p. m.; 9,46 : 4 p. m.; valore medio diametrico, Micron 7,20.

Sangue midollare (V. Tabella): Rapporto leuco-eritrogenetico 1,24; Rapporto immaturi-maturi 4,31.

Nota: 1 eritroblasta ortocromatico con granulazioni, 3 mielociti neutrofili in cariocinesi, 1 eritroblasta basofilo in cariocinesi.

Caso III. — B. Emma, anni 35, contadina, coniugata, da Pappiana (Pisa), ammessa in Clinica Medica il 1° giugno 1938.

Diagnosi clinica: Morbo di Flaiani-Basedow.

Notizie anamnestiche e cliniche: Circa 4 mesi or sono la paziente, che non presenta niente di notevole nell'anamnesi familiare e in quella patologica remota, cominciò ad accusare senso di freddo intenso, accompagnato da brivido e da sudorazione abbondante; a questi disturbi si aggiunsero molesta palpitazione cardiaca e senso di oppressione precordiale.

Attualmente la paziente presenta leggera tumefazione a carico del lobo destro della tiroide, lievi tremori, discreta tachicardia ed una spiccata irritabilità. Terapia non ancora iniziata.

6 giugno 1938: *Ricambio energetico*: Età a. 35; peso Kg. 51,500; altezza cm. 164; Quoziente respiratorio 0,92; Metabolismo basale 1541; Diff. Benedict % + 19,6.

Dati ematologici (7 giugno 1938).

Sangue periferico: Globuli rossi 4.010.000; Hb. 86; valore globulare 1,07; globuli bianchi 4.500; piastrine 210.000.

Formula leucocitaria: neutrofili 65 %; eosinofili 2 %; basofili 0,5 %; linfociti 29,5 % monociti 3 %.

Resistenza globulare: Mx. 0,40; Mn. 0,56.

Tempo di emorragia: 3'.

Eritrocitometria: Sangue midollare: Micron: 6,02 : 8 per mille; 6,88 : 396 p. m.; 7,74 : 336 p. m.; 8,60 : 228 p. m.; 9,46 : 32 p m.; valore medio diametrico, Micron 7,63.

Sangue periferico: Micron: 6,02 : 8 per mille; 6,88 : 552 p. m.; 7,74 : 320 p. m.; 8,60 : 112 p. m.; 9,46 : 8 p. m.; valore medio diametrico, Micron 7,36.

Sangue midollare (V. Tabella): Elementi nucleati per mmc. 88.000; Rapporto leuco-eritrogenetico 1,16; Rapporto immaturi-maturi 4,56.

Caso IV. — B. Fernanda, di anni 24, nubile, cementista, da Avane (Pisa), ammessa in Patologia Medica il 20 settembre 1937.

Diagnosi clinica: Morbo di Flaiani-Basedow.

Notizie anamnestiche e cliniche: E' stata affetta da morbo di Pott dal gennaio al luglio di quest'anno. Dopo un lungo periodo, durante il quale le è stata praticata una ingessatura, la paziente sembra essere guarita. L'inizio della malattia risale all'agosto scorso, epoca in cui la paziente cominciò ad avvertire tumefazione nella parte bassa anteriore del collo, febbricola serotina, dolore in sede precordiale, vampate di calore al volto, senso di mancamento, leggero esoftalmo.

Attualmente la paziente presenta leggero esoftalmo, discreta tumefazione nella regione tiroidea, tremori, tachicardia, facili reazioni vasomotorie. Pratica da tre mesi una terapia di jodio e siero antitiroideo.

30 settembre 1937: *Ricambio energetico*: Età a. 24; peso Kg. 57; altezza cm. 171; Quoziente respiratorio 0,73; Metabolismo basale 1712; Diff. Benedict % + 21,9.

Dati ematologici (22 dicembre 1937).

Sangue periferico: Globuli rossi 4.210.000; Hb 92; valore globulare 1,09; globuli bianchi 7.100; piastrine 260.000.

Formula leucocitaria: neutrofili 64 %; eosinofili 2 %; linfociti 27 %; monociti 7 %. Nota: Vari neutrofili con granulazioni tossiche.

Resistenza globulare: Mx. 0,42; Mn. 0,52

Tempo di emorragia: 2' e 30''.

Eritrocitometria: Sangue midollare: Micron: 5,16 : 38 per mille; 6,02 : 294 p. m.; 6,88 : 576 p. m.; 7,74 : 74 p. m.; 8,60 : 18 p. m.; valore medio diametrico micron 6,65.

Sangue periferico: Micron: 5,16 : 18 per mille; 6,02 : 216 p. m.; 6,88 : 594 p. m.; 7,74 : 148 p. m.; 8,60 : 24 p m.; valore medio diametrico, micron 6,83.

Sangue midollare (V. Tabella): Rapporto leuco-eritrogenetico 1,62; Rapporto immaturi-maturi 2,79.

Caso V. — B. Ada, di anni 29, coniugata, a. a. c., da Vada, ammessa all'ambulatorio della Clinica Medica il 12 aprile 1938.

Diagnosi clinica: Morbo di Flaiani-Basedow.

Notizie anamnestiche e cliniche: Fratello morto in età giovanile di diabete. Circa 7 anni fa la paziente cominciò ad accusare cardiopalmo, oppressione toracica; vampate di calore al volto, tremore intenso; divenne facilmente irritabile ed emozionabile. In seguito comparve esoftalmo, dapprima lieve, poi imponente, e contemporaneamente tumefazione alla regione tiroidea. Nel corso di 6 mesi andò incontro ad un forte dimagramento. Fu ricoverata in Clinica Medica nel 1932 ed al suo ingresso il Metabolismo Basale era aumentato di + 42 %. Sottoposta a cure la paziente in questi anni ha alternato periodi di miglioramento con periodi di aggravamento.

Attualmente la paziente nettamente migliorata, presenta difetto di convergenza dei bulbi oculari, leggeri tremori, facili reazioni vasomotorie e lieve tumefazione nella regione tiroidea.

Dati ematologici (13 aprile 1938).

Sangue periferico: Globuli rossi 3.700.000; Hb. 88; valore globulare 1,10; globuli bianchi 4.100; piastrine 24.0000.

Formula leucocitaria: Neutrofili 67 %: eosinofili 2 %; basofili 1 %; linfociti 21 %; monociti 9 %. Nota: Prevalgono le forme polisegmentate.

Resistenza globulare: Mx. 0,40; Mn. 0,52.
Tempo di emorragia: 4'.
Eritrocitometria: Sangue midollare: Micron: 5,16 : 30 per mille; 6,02 : 220 p. m.; 6,88 : 548 p. m.; 7,74 : 162 p. m.; 8,60 : 40 p. m.; valore medio diametrico, micron 6,84.
Sangue periferico: Micron: 5,16 : 20 per mille; 6,02 : 194 p. m.; 6,88 : 570 p. m.; 7,74 : 182 p. m.; 8,60 : 28 p. m.; 9,46 : 6 p. m.; valore medio diametrico, micron 6,89.
Sangue midollare (V. Tabella): Rapporto leuco-eritrogenetico 0,82; Rapporto immaturi-maturi 3,55.

Caso VI. — D. Olimpia, di anni 19, nubile, a. a. c., da Forte dei Marmi, ammessa in Clinica Medica il 12 febbraio 1938.
Diagnosi clinica: Morbo di Basedow.
Notizie anamnestiche e cliniche: L'inizio della malattia attuale sembra risalire a tre anni fa circa, epoca nella quale la paziente cominciò ad accusare leggero tremore alle mani, senso di soffocamento durante la notte, astenìa notevole, palpitazioni cardiache. Contemporaneamente i genitori notarono che gli occhi si facevano prominenti e che nella parte inferiore del collo era comparsa una leggera tumefazione.
Attualmente la paziente presenta leggero esoftalmo, leggera tumefazione in corrispondenza della regione tiroidea, tremori evidenti, tachicardia, facile emozionabilità. Ha praticato da due anni ad intervalli una terapia di jodio e siero-antitiroideo.
16 febbraio 1938: *Ricambio energetico*: Età a. 19; peso Kg. 49; altezza cm. 154; Quoziente respiratorio 0,89; Metabolismo basale 1700; Diff. Benedict % + 28,6.

Dati ematologici (18 febbraio 1938).

Sangue periferico: Globuli rossi 4.200.000; Hb. 94; valore globulare 1,12; globuli bianchi 5.500; piastrine 255.000.
Formula leucocitaria: neutrofili 53,5 %; eosinofili 2 %; linfociti 38 %; monociti 6,5 %. Nota: Prevalgono le forme polisegmentate. Molti polinucleati con granulazioni tossiche. Vari linfociti con granulazioni basofile.
Resistenza globulare: Mx. 36; Mn. 44.
Tempo di emorragia: 5'.
Eritrocitometria: Sangue midollare: Micron: 5,16 : 80 per mille; 6,02 : 290 p. m.; 6,88 : 500 p. m.; 7,74 : 100 p. m.; 8,60 : 24 p. m.; 9,46 : 6 p. m.; valore medio diametrico, micron 6,63.
Sangue periferico: Micron: 5,16 : 18 per mille; 6,02 : 288 p. m.; 6,88 : 602 p. m.; 7,74 : 64 p. m.; 8,60 : 12 p. m.; 9,46 : 10 p. m.; 10,32 : 6 p. m.; valore medio diametrico micron 6,72.
Sangue midollare (V. Tabella): Elementi nucleati per mmc. 21.600; Rapporto leuco-eritrogenetico 1,18; Rapporto immaturi-maturi 3,85.

Caso VII. — D. Leda, di anni 15, nubile, a. a. c., da Avane (Pisa), ammessa all'ambulatorio della Clinica Medica il 21 maggio 1938.
Diagnosi clinica: Morbo di Basedow.
Notizie anamnestiche e cliniche: Circa 2 anni fa i familiari della paziente si accorsero che la bambina andava presentando alla regione tiroidea una tumefazione, la quale si faceva gradatamente più evidente; non dettero che scarsa importanza a questa manifestazione, alla quale però circa un anno fa si unirono altri segni, come un leggero esoftalmo, palpitazioni di cuore, lievi tremori, ed un dimagramento notevole. La bambina divenne facilmente emozionabile e mutevole di carattere, tanto da passare rapidamente dal riso al pianto.
Attualmente la paziente presenta una notevole tumefazione nella regione tiroidea, occhi brillanti e leggermente sporgenti con lieve difetto di convergenza, evidenti tremori e una spiccata emozionabilità. Da 3 o 4 mesi pratica una terapia di Flaianina e di jodio.
21 maggio 1938: *Ricambio energetico*: Età a. 15; peso Kg. 43.700; altezza cm. 154; Quoziente respiratorio 0,74; Metabolismo basale 1735; Diff. Benedict % + 32,5.

DATI EMATOLOGICI (22 maggio 1938).

Sangue periferico: Globuli rossi 4.510.000; Hb. 88; valore globulare 0,97; globuli bianchi 5.900; piastrine 260.000.

Formula leucocitaria: neutrofili 66,5 %; eosinofili 3 %; basofili 2 %; linfociti 22 %; monociti 6,5 %.

Resistenza globulare: Mx. 0,40; Mn. 0,52.

Tempo di emorragia: 3'.

Eritrocitometria: Sangue periferico: Micron: 5,16 : 16 per mille; 6,02 : 266 p. m.; 6,88 : 598 p. m.; 7,74 : 90 p. m.; 8,60 : 16 p. m.; 9,46 : 14 p. m.; valore medio diametrico micron 6,76.

Sangue midollare: Micron: 6,02 : 46 per mille; 6,88 : 480 p. m.; 7,74 : 334 p. m.; 8,60 : 128 p. m.; 9,46 : 12 p. m.; valore medio diametrico, micron 7,37.

Sangue midollare (V. Tabella): Elementi nucleati per mmc. 29.000; Rapporto leuco-eritrogenetico 1,20; Rapporto immaturi-maturi 1,20.

CASO VIII. — B. Iole, di anni 44, nubile, magazziniera, da S. Giovanni alla Vena (Pisa), ammessa in Clinica Medica il 13 aprile 1938.

Diagnosi clinica: Gozzo con ipertiroidismo.

Notizie anamnestiche e cliniche: La paziente ha sofferto 2 volte di polmonite e circa 4 anni fa di tbc. nodulare dell'apice, della quale è guarita con esito in sclerosi diffusa apicale. Da circa 3 anni è comparsa una tumefazione nella parte bassa antero-laterale destra del collo, tumefazione che è andata progressivamente crescendo. Da circa 6 mesi la paziente è andata deperendo, ha accusato cardiopalmo, fini tremori, senso di angoscia precordiale e astenia.

Attualmente la paziente presenta in corrispondenza della regione antero-laterale del collo una tumefazione della grandezza di un uovo di gallina, tremori, tachicardia e condizioni generali scadute.

15 aprile 1938: *Ricambio energetico*: Età a. 44; peso Kg. 48,200; altezza cm. 165; Quoziente respiratorio 0,75; Metabolismo basale 1707; Diff. Benedict % + 40,6.

DATI EMATOLOGICI (14 aprile 1938).

Sangue periferico: Globuli rossi 4.260.000; Hb. 74; valore globulare 0,80; globuli bianchi 5.500; piastrine 220 000.

Formula leucocitaria: neutrofili 68 %; eosinofili 1 %; linfociti 19 %; monociti 10 %. Nota: Qualche linfocito con granulazioni azurrofile.

Resistenza globulare: Mx. 0,32; Mn. 0,50.

Tempo di emorragia: 2' e 30''.

Eritrocitometria: Sangue midollare: Micron: 6,02 : 70 per mille; 6,88 : 550 p. m.; 7,74 : 300 p. m.; 8,60 : 78 p. m.; 9,46 : 2 p. m.; valore medio di diametrico, micron 7,21.

Sangue periferico: Micron: 5,16 : 8 per mille; 6,02 : 66 p. m.; 6,88 : 462 p. m; 7,74 : 332 p. m.; 8,60 : 120 p. m.; 9,46 : 12 p. m.; valore medio diametrico micron 7,33.

Sangue midollare (V. Tabella): Rapporto leuco-eritrogenetico 0,76; Rapporto immaturi-maturi 4,24.

CASO IX. — G. Bruna, di anni 48, coniugata, a. a. c., da Pisa, ammessa in Patologia Medica il 7 aprile 1937.

Diagnosi clinica: Morbo di Basedow.

Notizie anamnestiche e cliniche: Padre bevitore e fumatore. Madre diabetica. Soffre da circa 10 anni di asma bronchiale, i cui accessi si presentano con maggior frequenza e con maggiore intensità durante il periodo della tagliatura del fieno. Da circa due anni soffre di disturbi gastro-enterici consistenti in dolori vaghi all'addome, diarrea e vomito alimentare o biliare. Spesso è colta da crisi di tachicardia: accusa anche notevole anoressia, e forte dimagramento in breve periodo di tempo. Gli occhi si sono fatti sempre più prominenti.

Attualmente la paziente presenta imponente esoftalmo, leggera tumefazione nella parte bassa del collo, facile reazione vasomotoria, logorrea, spiccata variabilità del suo stato affettivo.

29 marzo 1938: *Ricambio energetico*: Età a. 49; peso Kg. 47; altezza cm. 159; Quoziente respiratorio 0,73; Metabolismo basale 1640; Diff. Benedict % + 40,1.

DATI EMATOLOGICI (30 marzo 1938).

Sangue periferico: Globuli rossi 4.850.000; Hb. 87; valore globulare 0,90; globuli bianchi 4.6000; piastrine 213.000.

Formula leucocitaria: neutrofili 61 %; eosinofili 8 %; basofili 1 %; linfociti 25 %; monociti 5 %.

Resistenza globulare: Mx. 0,40; Mn. 0,56.

Tempo di emorragia: 5'.

Eritrocitometria: Sangue midollare: Micron: 5,16 : 18 per mille; 6,02 : 150 p. m.; 6,88 : 550 p m.; 7,74 : 230 p. m.; 8,60 : 44 p. m.; 9,46 : 8 p. m.; valore medio diametrico, micron 7,01.

Sangue periferico: Micron: 5,16 : 32 per mille; 6,02 : 212 p. m.; 6,88 : 590 p. m.; 7,74 : 158 p. m.; 8,60 : 8 p. m.; valore medio diametrico micron 6,79.

Sangue midollare (V. Tabella): Rapporto leuco-eritrogenetico 1,98; Rapporto immaturi-maturi 3,72.

CASO X. — G. Sardegna, anni 45, coniugata, a. a. c., da Riglione (Pisa), ammessa in Patologia Medica il 17 luglio 1938.

Diagnosi clinica: Morbo di Basedow.

Notizie anamnestiche e cliniche: La paziente ha un fratello affetto da tbc. polmonare ed una sorella affetta da anemia ferrosensibile. Ha avuto mestruazioni irregolari per intercorrenza. Circa 2 anni fa cominciò ad accusare cefalea, senso di peso all'epigastrio, di costrizione all'addome e di tanto in tanto, coliche gastro-intestinali, cui seguivano periodi di diarrea con emissione di coaguli sanguigni. Ha presentato inoltre dimagramento, oppressione precordiale e da pochi mesi è comparsa una tumefazione nelle regioni stenocleidomastoidee, di sinistra.

Attualmente la paziente presenta tremori, leggera tachicardia, occhi vivi e lucenti, e la suddescritta tumefazione. Diff. Benedict % +40,4.

DATI EMATOLOGICI (18 luglio 1938).

Sangue periferico: Globuli rossi 4.160.000; Hb. 82; valore globulare 1,00; globuli bianchi 3,500; piastrine 265.000.

Formula leucocitaria: neutrofili 58,5 %; eosinofili 4,5 %; linfociti 32 %; monociti 5 %.

Resistenza globulare: Mx. 0,36; Mn. 0,48

Tempo di emorragia: 2' e 30''.

Eritrocitometria: Sangue midollare: Micron: 5,16 : 4 per mille; 6,02 : 40 p. m.; 6,88 : 496 p. m.; 7,74 : 332 p. m.; 8,60 : 124 p. m.; 9,46 : 4 p. m.; valore medio diametrico, 7,43.

Sangue periferico: Micron: 6,02 : 64 per mille; 6,88 : 552 p. m.; 7,74 : 288 p. m.; 8,60 : 96 p. m.; valore medio diametrico, 7,23.

Sangue midollare (V. Tabella): Elementi nucleati per mmc. 33.200; Rapporto leuco-eritrogenetico 1,10; Rapporto immaturi-maturi 4,60.

CASO XI. — M. Maria, di anni 57, coniugata, contadina, da Petroio (Firenze), ammessa in Clinica Medica l'8 giugno 1938.

Diagnosi clinica: Morbo di Basedow.

Notizie anamnestiche e cliniche: La paziente ha avuto 2 delle 6 gravidanze interrotte da aborto. Circa un anno fa ha cominciato a presentare febbricole, deperimento, tremori, moleste palpitazioni, spiccata astenia e nel corso di 3-4 mesi, è andata dimagrando di circa 20 Kg. L'alvo è diventato fortemente irregolare, alternando periodi di diarrea a periodi di stitichezza.

Attualmente la paziente presenta tumefazione alla regione tiroidea, tachicardia, tremori spiccatissimi, sintoma di Gräfe, sintoma di Moebius, notevole scadimento delle condizioni generali. Per circa 4 mesi ha praticato una cura di Flaianina.

9 giugno 1938: *Ricambio energetico*: Età a. 57; peso Kg. 44,300; altezza cm. 153; Quoziente respiratorio 0,67; Metabolismo basale 1549; Diff. Benedict % + 41,4.

DATI EMATOLOGICI (12 giugno 1938).

Sangue periferico: Globuli rossi 4.580.000; Hb. 80; valore globulare 0,88; globuli bianchi 4.100; piastrine 194.000.

Formula leucocitaria: neutrofili 44 %; eosinofili 0,5 %; basofili 0,5 %; linfociti 52 %; monociti 3 %. Nota: linfociti con granulazioni.

Resistenza globulare: Mx. 0,40; Mn. 0,50

Tempo di coagulazione: 12'.

Tempo di emorragia: 4'.

Eritrocitometria: Sangue midollare: Micron: 5,16 : 12 per mille; 6,02 : 124 p. m.; 6.88 : 518 p. m.; 7,74 : 244 p. m.; 8,60 : 86 p. m.; 9,46 : 16 p. m.; valore medio diametrico, miron 7,15.

Sangue periferico: Micron: 5,16 : 16 per mille; 6,02 : 88 p. m.; 6,88 : 590 p. m.; 7,74 : 256 p. m.; 8,60 : 46 p. m.; 9,46 : 4 p. m.; valore medio diametrico, micron 7,08.

Sangue midollare (V. Tabella): Elementi nucleati per mmc. 123.000; Rapporto leucoeritrogenetico 0,96; Rapporto immaturi-maturi 3,54.

CASO XII. — S. Clara, anni 31, a. a. c., maritata, da Santa Luce (Pisa), ammessa in Clinica Medica il 20 giugno 1938.

Diagnosi clinica: Morbo di Basedow.

Notizie anamnestiche e cliniche: All'età di 24 anni la paziente ha sofferto di pleurite bilaterale e di peritonite, e da allora è andata soggetta a frequenti rialzi termici. Circa 4 anni fa notò in corrispondenza della regione anteriore del collo una tumefazione che andava sempre più aumentando di volume: da circa 2 anni sono comparsi tremori alle mani, palpitazione cardiaca, dismenorrea ed irrequietezza generale.

Attualmente la paziente presenta una imponente tumefazione che occupa tutta la regione sottoiodea, discreto esoftalmo, tremori, tachicardia, spiccata logorrea, e notevole vivacità. Terapia non ancora iniziata.

22 giugno 1938: *Ricambio energetico*: Età a. 31; peso Kg. 48,500; altezza cm. 154; Quoziente respiratorio 0,75; Metabolismo basale 1807; Diff. Benedict % + 43,5.

DATI EMATOLOGICI (23 giugno 1938).

Sangue periferico: Globuli rossi 4.660.000; Hb. 95; valore globulare 1,03; globuli bianchi 3.900; piastrine 285.000.

Formula leucocitaria: neutrofili 46 %; eosinofili 4 %; basofili 0,5 %; linfociti 42,5 %; monociti 7 %.

Resistenza globulare: Mx. 0,36; Mn. 0,50

Tempo di emorragia: 2'.

Eritrocitometria: Sangue midollare: Micron: 5,16 : 12 per mille; 6,02 : 138 p. m.; 6,88 : 532 p. m.; 7,74 : 252 p. m.; 8,60 : 54 p. m.; 9,46 : 12 p. m.; valore medio diametrico, Micron, 7,08.

Sangue periferico: Micron: 5,16 : 4 per mille; 6,02 : 144 p. m.; 6,88 : 564 p. m.; 7,74 : 232 p. m.; 8,60 : 42 p. m.; 9,46 : 10 p. m.; valore medio diametrico, Micron 7,01.

Sangue midollare (V. Tabella): Elementi nucleati per mmc. 49.200; Rapporto leucoeritrogenetico 1,23; Rapporto immaturi-maturi 3,81.

CASO XIII. — F. Ottorino, di anni 39, parrucchiere, coniugato, da Livorno, ammesso in Clinica Medica l'8 dicembre 1937.

Diagnosi clinica: Morbo di Basedow.

Notizie anamnestiche e cliniche: Padre alcoolizzato e forte fumatore. Il paziente ha sofferto di malaria da militare durante la grande guerra. Recentemente, circa un anno fa ha sofferto di melitense, controllata con esame sierodiagnostico. L'inizio della malattia attuale sembra risalire a circa 5 mesi or sono quando il paziente, nonostante le cure contro la melitense, accusando ancora febbricola, diarrea, tremoli e cardiopalmo, fu sottoposto ad un esame del M. B. che risultò fortemente aumentato.

Attualmente il paziente presenta leggero esoftalmo, sintoma di Moebius, tremori, tachicardia, facili reazioni vasomotorie, spiccata emozionabilità. Terapia non ancora iniziata.

11 dicembre 1937: *Ricambio energetico*: Età a. 39; peso Kg. 49 altezza cm. 156; Quoziente respiratorio 0,61; Metabolismo basale 1930; Diff. Benedict % + 53,5

Dati ematologici (12 dicembre 1937).

Sangue periferico: Globuli rossi 3.640.000; Hb. 73; valore globulare 0,84; globuli bianchi 4.350; piastrine 225.000.

Formula leucocitaria: neutrofili 63,5 %; eosinofili 0,5 %; linfociti 27,5 %; monociti 8,5 %. Nota: qualche granulocita con granulazioni tossiche.

Resistenza globulare: Mx. 0,34; Mn. 0,48.

Tempo di emorragia: 2' e 30''.

Eritrocitometria: Sangue midollare: Micron: 5,16 : 32 per mille; 6,02 : 174 p. m.; 6,88 : 496 p. m.; 7,74 : 244 p.m.; 8,60 : 46 p. m.; 9,46 : 8 p.m.; valore medio diametrico, micron 6,98.

Sangue periferico: Micron: 5,16 : 44 per mille; 6,02 : 346 p. m.; 6,88 : 514 p. m.; 7,74 : 90 p. m.; 8,60 : 6 p.m.; valore medio diametrico, micron 6,59.

Sangue midollare (V. Tabella): Rapporto leuco-eritrogenetico 1,82; Rapporto immaturi-maturi 3,50.

Caso XIV. — V. Maria, di anni 38, coniugata, a. a. c., da La Spezia, ammessa in Patologia Medica il 23 marzo 1938.

Diagnosi clinica: Morbo di Basedow.

Notizie anamnestiche e cliniche: Ha sempre goduto ottima salute, fino a circa 4 mesi or sono, quando la paziente ha cominciato ad accusare senso di palpitazione cardiaca, insorgente specialmente dopo che si era affaticata; la paziente inoltre notò diminuzione dell'appetito, dimagramento, insonnia, eccitazione nervosa. Circa 2 mesi fa ha notato che la regione sottoioidea si tumefaceva e che gli occhi si facevano più sporgenti, accusando anche dolori in corrispondenza dei bulbi oculari.

Attualmente la paziente presenta notevole esoftalmo, sintoma di Moebius, tremori, tachicardia, tumefazione nella parte bassa anteriore del collo, stato di nutrizione scaduto. Terapia non ancora iniziata.

24 marzo 1938: *Ricambio energetico*: Età a. 38; peso Kg. 53; altezza cm. 159; Quoziente respiratorio 0,67; Metabolismo basale 1979; Diff. Benedict % + 54,8.

Dati ematologici (25 marzo 1938).

Sangue periferico: Globuli rossi 4.930.000; Hb. 80; valore globulare 0,81; globuli bianchi 3,900; piastrine 230.000.

Formula leucocitaria: neutrofili 61 %; eosinofili 1,5 %; linfociti 33,5 % monociti 4 %.

Resistenza globulare: Mx. 0,32; Mn. 0,46.

Tempo di emorragia: 2' e 30''.

Eritrocitometria: Sangue midollare: Micron: 5,16 : 14 per mille; 6,02 : 112 p. m.; 6,88 : 558 p. m.; 7,74 : 262 p. m.; 8,60 : 46 p. m.; 9,46 : 8 p. m.; valore medio diametrico, micron 7,08.

Sangue periferico: Micron: 5,16 : 14 per mille; 6,02 : 116 p. m.; 6,88 : 520 p. m.; 7,74 : 224 p. m.; 8,60 : 56 p. m.; valore medio diametrico, micron 6,56.

Sangue midollare (V. Tabella): Rapporto leuco-eritrogenetico 1,54; Rapporto immaturi-maturi 2,23

Nota: Spesso gli eritroblasti appaiono riuniti in ammassi.

Caso XV. — M. Ugo, di anni 52, celibe, ebanista, da Livorno, ammesso nell'Ospedale di Livorno, reparto diretto dal prof. Gerini, il 8 novembre 1937.

Diagnosi clinica: Morbo di Basedow.

Notizie anamnestiche e cliniche: Fratello epilettico. Non ha sofferto alcuna malattia degna di nota fino a 3 anni or sono, epoca in cui cominciò ad accusare notevole astenia, ed a notare uno spiccato dimagramento. Insorsero in seguito disturbi cardiaci, rappresentati da cardiopalmo. In assenza di sintomi oculari, di tremori e di tumefazione nella regione tiroidea, la malattia fu rivelata solo da un esame del Metabolismo basale, che risultò nettamente aumentato.

Attualmente il paziente presenta difetto di convergenza dei bulbi oculari, tachicardia e notevole scadimento delle condizioni generali. Ha praticato da diversi mesi una terapia di jodio, Flaianina, e di applicazioni Roentgen.

4 giugno 1938: *Ricambio energetico*: Età a. 52; peso Kg. 54; altezza cm. 161; Diff. Benedict % + 71.

DATI EMATOLOGICI (4 giugno 1938).

Sangue periferico: Globuli rossi 5.490.000; Hb. 80; valore globulare 0,74; globuli bianchi 5.800; piastrine 635.000.

Formula leucocitaria: neutrofili 66,5 %; eosinofili 2,5 %; linfociti 25,5 %; monociti 5,5 %.

Tempo di emorragia: 3' e 3''.

Eritrocitometria: Sangue midollare: Micron: 5,16 : 16 per mille; 6,02 : 48 p. m.; 6,88 : 548 p. m; 7,74 : 280 p. m.; 8,60 : 108 p. m.; valore medio diametrico Micron 7,23.

Sangue periferico: Micron: 6,02 : 52 per mille; 6,88 : 460 p. m.; 7,74 : 320 p. m.; 8,60 : 164 p. m.; 9,46 : 4 p. m.; valore medio diametrico, Micron 7,40.

Sangue midollare (V Tabella): Elementi nucleati per mmc. 21.000; Rapporto leucoeritrogenetico 0,98; Rapporto immaturi-maturi 1,46.

CASO XVI. — A. di anni 58; coniugata, a. a. c., da La Spezia, ammessa all'ambulatorio della Clinica Medica il 15 giugno 1938.

Diagnosi clinica: Morbo di Basedow.

Notizie anamnestiche e cliniche: La paziente ha incominciato ad accusare vaghi disturbi a partire dall'epoca della menopausa, avvenuta circa 7 anni or sono. Da un anno sono comparse moleste palpitazioni, tremori e vampate di calore e notevole dimagramento, contrastante col forte appetito e con la abbondante alimentazione. Contemporaneamente si è fatta evidente una tumefazione di discrete dimensioni nella regione tiroidea; la paziente inoltre è divenuta facilmente irritabile, irrequieta ed emozionabile.

Attualmente la paziente presenta tremori spiccati, tumefazione a consistenza elastica della regione tiroidea, tachicardia, logorrea, e scadimento delle condizioni generali. Ha praticato da qualche mese una terapia di iodotirosina.

15 giugno 1938: *Ricambio energetico*: Età a. 58; peso Kg. 38.700; altezza cm. 145; Quoziente respiratorio 0,69; Metabolismo basale 1799; Diff. Benedict % + 75,5.

DATI EMATOLOGICI (15 giugno 1938).

Sangue periferico: Globuli rossi 4.280.000; Hb. 83; valore globulare 0,98; globuli bianchi 6.200; piastrine 171.000.

Formula leucocitaria: neutrofili 64,5 %; eosinofili 1 %; linfociti 29,5 %; monociti 5 %.

Resistenza globulare: Mx. 0,36; Mn. 0,54.

Tempo di emorragia: 4'.

Eritrocitometria: Sangue midollare: Micron: 5,16 : 12 per mille; 6,02 : 62 p. m.; 6,88 : 576 p. m.; 7,74 : 270 p. m.; 8,60 : 76 p. m.; 9,46 : 5 p. m.; valore medio diametrico, Micron 7,17.

Sangue periferico: Micron: 6,02 : 22 per mille; 6,88 : 628 p. m.; 7,74 : 246 p. m.; 8,60 : 94 p. m.; 9,46 : 10 p. m.; valore medio diametrico, Micron 7,25.

Sangue midollare (V. Tabella): Elementi nucleati per mmc. 84.800; Rapporto leucoeritrogenetico 1,15; Rapporto immaturi-maturi 4,74.

Nota: 16 eritroblasti ortocromatici con granulazioni; 4 cariocinesi; 4 mitosi eritroblastiche.

CASO XVII. — G. Giovanni, anni 25, celibe, studente, da Viareggio, ammesso all'ambulatorio della Clinica Medica il 25 luglio 1938.

Diagnosi clinica: Morbo di Basedow.

Notizie anamnestiche e cliniche: il paziente è forte fumatore e ha condotto specialmente in questi ultimi anni una vita irta di preoccupazioni, frutto in parte del suo carattere instabile. Circa 4 mesi fa cominciò ad accusare molesto senso di concitazione cardiaca. Comparvero poi tremori, in poco tempo il paziente andò incontro a notevole dimagramento, e sorse una forte irrequietezza e variabilità di umore. In queste ultime

settimane si è accorto di avere l'occhio vivo e lucente oltre la norma e di una leggera tumefazione bassa del collo. Presenta inoltre insensibilità e paresi del velo-pendolo, per cui è facile il rigurgito dei cibi attraverso le coane.

Attualmente il paziente presenta notevole decadimento delle condizioni generali, tachicardia spiccata, tremori intensi, leggero esoftalmo e continua agitazione.

26 luglio 1938: *Ricambio energetico*: Età a. 25, peso Kg. 61; altezza cm. 177; Quoziente respiratorio 0,64; Metabolismo basale 3058; Diff. Benedict % + 88,5.

DATI EMATOLOGICI (26 luglio 1938).

Sangue periferico: Globuli rossi 3.730.000; Hb. 90; valore globulare 1,21; globuli bianchi 5.900; piastrine 127.000.

Formula leucocitaria: Neutrofili 59 %; eosinofili 5,5 %; basofili 0,5 %; linfociti 27 %; monociti 6 %; cellule istioidi 3 %.

Resistenza globulare: Mx. 0,36; Mn. 0,50.

Tempo di emorragia: 4'.

Eritrocitometria: Sangue midollare: Micron: 6,02 : 8 per mille; 6,88 : 400 p. m.; 7,74 : 388 p. m.; 8,60 : 160 p. m.; 9,46 : 44 p. m.; valore medio diametrico, Micron 7,59.

Sangue periferico: Micron: 5,16 : 4 per mille; 6,02 : 16 p. m.; 6,88 : 396 p. m.; 7,74 : 384 p. m.; 8,60 : 180 p. m.; 9,46 : 20 p. m.; valore medio diametrico, Micron 7,55.

Sangue midollare (V. Tabella): Elementi nucleati per mmc. 15.000; Rapporto leuco-eritrogenetico 1,02; Rapporto immaturi-maturi 1,30.

CASO XVIII. — P. Cesarina, di anni 42, nubile, operaia, da S. Marco (Pisa), ammessa in Clinica Medica il 7 maggio 1938.

Diagnosi clinica: Mixedema.

Notizie anamnestiche e cliniche: L'inizio della malattia è fatto risalire dalla paziente a circa 20 anni fa, epoca in cui cominciò ad accusare un senso di astenia sempre crescente, modici dolori diffusi lungo gli arti, e ad aumentare notevolmente di peso; la cute si fece secca, ruvida, spessa, pastosa, fredda. Comparve anche uno stato di continua sonnolenza con svogliatezza a qualsiasi lavoro, e contemporaneamente si presentò dismenorrea. Tale sintomatologia, che andò progressivamente crescendo per circa 8 anni, regredì in parte in seguito a cure, tanto che la paziente perdette 15 Kg. del suo peso corporeo; ma la remissione fu di breve durata, chè la sintomatologia suddescritta si ripresentò per accentuarsi più spesso.

Attualmente la paziente presenta le tipiche note obiettive della mixedematosa. Terapia non ancora iniziata.

8 maggio 1938: *Ricambio energetico*: Età a 42; peso Kg. 76.500; altezza cm. 152; Quoziente respiratorio 0,72; Metabolismo basale 1097; Diff. Benedict % — 25,4.

DATI EMATOLOGICI (9 maggio 1938).

Sangue periferico: Globuli rossi 3.700.000; Hb. 84; valore globulare 1,13; globuli bianchi 7.700; piastrine 180.000.

Formula leucocitaria: Neutrofili 54 %; eosinofili 4 %; basofili 2 %; linfociti 18,5 %; monociti 9 %; prolinfociti 5 %; metamielociti 1,5 %; linfociti leucocitoidi 4,5 %; istioiti 1,5 %. Nota: Anisocitosi, poichilocitosi, ovalocitosi, anisocromia.

Resistenza globulare: Mx. 0,44; Mn. 0,54.

Tempo di emorragia: 4'.

Eritrocitometria: Sangue midollare: Micron: 6,02 : 6 per mille; 6,88 : 340 p. m.; 7,74 : 302 p. m.; 8,60 : 292 p. m.; 9,46 : 46 p. m.; 10,32 : 14 p. m.; valore medio diametrico, Micron 7,80.

Sangue periferico: Micron: 6,02 : 4 per mille; 6,88 : 352 p. m.; 7,74 : 304 p. m.; 8,60 : 328 p. m.; 9,46 : 12 p. m.: valore medio diametrico, Micron 7,73.

Sangue midollare (V. Tabella): Elementi nucleati per mmc. 22.300; Rapporto leuco-eritrogenetico 2,89; Rapporto immaturi-maturi 3,50.

Nota: 8 eritroblasti ortocromatici con granulazioni basofile. Spiccata anisocitosi, poichilocitosi con ovalocitosi.

CASO XIX. — T. Duilia, di anni 42, coniugata, tessitrice, da Navacchio (prov. Pisa), ammessa all'ambulatorio della Clinica Medica il 22 aprile 1938.

Diagnosi clinica: Mixedema.

Notizie anamnestiche e cliniche: Circa 7 anni fa, dopo una gravidanza terminata con aborto al 6° mese, si manifestò nella paziente una cospicua adiposi, specialmente agli arti inferiori e sull'addome con notevole astenia; due anni dopo scomparvero le mestruazioni. La paziente è stata colta spesso da perdita della coscienza preceduta da completa ma transitoria amaurosi. L'adiposi si è andata estendendo al volto, al collo, alle mammelle, alla cute, ha assunto un aspetto pachidermico, sono comparse sensazioni di freddo, irregolari elevazioni termiche, cefalea notturna intensa nella regione cervicale.

Attualmente la paziente presenta cute ispessita e con aspetto ittioide alle mani e ai piedi. Cianosi ai pomelli e alle labbra, notevolmente tumide, macroglossia, palpebre edematose, piorrea alveolare, tiroide non palpabile.

19 maggio 1938: *Ricambio energetico*: Età anni 42; peso Kg. 91,600; altezza cm. 160; Quoziente respiratorio 0,72; Metabolismo basale 1237; Diff. Benedict % — 24,1.

Dati ematologici (22 aprile 1938).

Sangue periferico: Globuli rossi 2.920.000; Hb. 68; valore globulare 1,17; globuli bianchi 11.000; piastrine 165.000.

Formula leucocitaria: Neutrofili 61,5 %; eosinofili 5,5 %; basofili 0,5 %; linfociti 24 %; monociti 6,5 %; metamielociti 2 %. Nota: Vari neutrofili con grosse granulazioni; anisocitosi; vari linfociti con granulazioni.

Resistenza globulare: Mx. 0,42; Mn. 0,52.

Tempo di coagulazione: 8'.

Tempo di emorragia: 5'.

Eritrocitometria: Sangue midollare: Micron: 5,16 : 10 per mille; 6,02 : 42 p. m.; 6,88 : 414 p. .; 7,74 : 286 p. m.; 8,60 : 214 p. m.; 9,46 : 28 p. m.; 10,32 : 2 p. m.; valore medio diametrico, Micron 7,49.

Sangue periferico: 6,02 : 12 per mille; 6,88 : 398 p. m.; 7,74 : 342 p. m.; 8,60 : 240 p. m.; 9,46 : 8 p. m.; valore medio diametrico, Micron 7,59.

Sangue midollare (V. Tabella): Rapporto leuco-eritrogenetico 2,58; Rapporto immaturi-maturi 6,14.

Nota: Mieloblasta in mitosi. Presenza di numerosi eritroblasti ortocromatici con granulazioni basofile.

Considerazioni conclusive.

I reperti mielo-ematici delle nostre osservazioni sono stati confrontati con quelli ottenuti nel normale, con analoga metodica ed identiche condizioni di lavoro, da De Renzi e Fuortes.

Il tempo di emorragia nelle nostre ricerche appare normale, o più raramente lievemente aumentato, mentre il numero delle piastrine nel sangue circolante è in genere normale ed anche a volte aumentato. La piastrinogenesi midollare appare generalmente normale.

Per quanto riguarda l'eritropoiesi, i nostri dati sono pressochè costanti, e molto dimostrativi per un aumento di tale funzione midollare. Depongono in tal senso l'aumento in genere degli elementi midollari della serie eritrocitaria (v. fig. 1, 2, 3 e 4), la diminuzione del rapporto leuco-eritrogenetico con rapporto immaturi-maturi (secondo De Renzi e Fuortes) normale od aumentato, e l'aumento dei singoli elementi della serie eritrocitica rispetto al mielogramma normale, particolarmente degli eritroblasti ortocromatici, il che, secondo Puntoni, indica una accelerata maturazione. Inoltre è frequente l'osservazione di nidi eritroblastici e di cariocinesi. Al reperto midollare di aumentata eritropoiesi corrisponde un numero di globuli rossi del sangue circolante generalmente normale o lievemente aumentato, più raramente in modica diminuzione.

TABELLA I.

Reperti ematici midollari nelle discrinie tiroidee.

	I ipertiroid. diff. Ben. °/₀ + 11	II ipertiroid. diff. Ben. °/₀ + 13.	III ipertiroid. diff. Ben. °/₀ + 19,6	IV ipertiroid. diff. Ben. °/₀ + 21.9	V ipertiroid.	VI ipertiroid. diff. Ben. °/₀ + 28.6	VII ipertiroid. diff. Ben. °/₀ + 32.5	VIII ipertiroid. diff. Ben. °/₀ + 40.6	IX ipertiroid. diff. Ben. °/₀ + 40.1	X ipertiroid. diff. Ben. °/₀ + 40.4
Emoistioblasti	1.8	0.6	—	0.8	0.6	0.1	0.6	0.3	—	0.8
Istiociti	0.6	—	—	0.4	—	—	0.4	0.3	—	1.0
Emocitoblasti	2.0	0.4	1.0	0.6	1.2	1.4	0.2	1.3	1.0	1.8
Mieloblasti proneutr.	0.8	0.6	1.0	0.6	0.6	2.4	0.2	1.8	2.0	0.2
Mieloblasti proeos.	0.4	—	—	—	—	—	—	—	0.2	—
Promielociti neutr.	2.8	2.6	3.4	2.0	2.4	5.1	2.0	4.7	7.0	2.2
Promielociti eos.	0.4	0.2	0.8	0.4	0.2	0.8	0.2	0.5	1.0	—
Mielociti neutr.	13.2	18.0	12.8	17.8	13.6	15.1	9.0	14.0	11.2	21.0
Mielociti eos.	2.4	2.0	3.0	2.4	2.2	2.1	1.8	1.8	3.0	0.4
Mielociti bas.	—	0.2	0.2	—	0.2	—	0.2	—	—	—
Metamielociti neutr.	17.6	19.0	20.4	18.6	12.6	14.9	15.0	9.5	23.2	15.4
Metamielociti eos.	1.2	1.6	0.8	2.4	1.8	1.4	1.2	1.2	2.8	1.4
Proeritroblasti	0.6	0.4	1.6	1.2	0.8	1.0	0.4	1 3	1.6	0.6
Eritroblasti bas.	4.6	10.6	5.6	3.4	8.8	7.4	2.2	9.8	8.6	6.8
Eritroblasti policr.	16.6	17.4	18.1	11.4	24.8	23.8	11.8	24.2	11.8	16.0
Eritroblasti ortocr.	7.6	7.0	10.0	11.2	6.6	3.2	9.4	8.9	3.6	11.8
Megacariociti	0.4	0.6	1.0	0.2	1.0	0.7	0.2	0.8	1.2	0.6
Monoblasti	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Linfoblasti	—	—	0.2	—	—	—	—	—	—	—
Prolinfociti	1.0	—	1.6	0.2	0.4	—	—	0.7	0.4	0.6
Polin. neutr.	20.6	12.8	12.6	17.4	17.0	16.1	36.8	14.2	14.4	12.3
Polin. eos.	1.6	0.4	1.4	2.6	0.6	1.1	1.2	1.8	3.4	1.6
Polin. bas.	0.4	0.4	0.2	—	0.2	0.1	0.2	0.7	0.4	—
Linfociti	2.4	4.6	3.2	6.0	3.4	2.9	4.8	1.7	2.6	2.0
Monociti	1.0	0.6	0.6	0.4	0.8	0.4	2.2	0.5	0.4	1.0
R. leuco-eritrog.	1.31	1.24	1.16	1.62	0.82	1.18	1.20	0.76	1.98	1.10
R. immat.-maturi	2.80	4.31	4.56	2.79	3.55	3.85	1.20	4.24	3.72	4.60

Segue TABELLA I[a]

	XI ipertiroid. diff. Ben. °/₀ + 41.4	XII ipertiroid. diff. Ben. °/₀ + 43.5	XIII ipertiroid. diff. Ben. °/₀ + 53.5	XIV ipertiroid. diff. Ben. °/₀ + 51.8	XV ipertiroid. diff. Ben. °/₀ + 71	XVI ipertiroid. diff. Ben. °/₀ + 75.5	XVII ipertiroid. diff. Ben. °/₀ + 88.5	XVIII ipertiroid. diff. Ben. °/₀ — 25.4	XIX ipertiroid. diff. Ben. °/₀ — 24.1
Emoistioblasti	1.0	0.8	0.2	1.0	0.2	1.2	0.2	1.2	0.6
Istiociti	—	0.8	—	—	0.2	—	3.2	0.4	0.2
Emocitoblasti	—	—	1.4	1.8	0.6	1.0	1.2	0.6	0.4
Mieloblasti proneutr.	0.2	1.0	0.6	1.0	0.2	0.4	0.2	0.4	1.0
Mieloblasti proeos.	—	—	—	—	—	—	—	—	0.2
Promielociti neutr.	1.6	4.6	3.6	3.0	2.4	4.2	1.0	2.6	6.2
Promielociti eos.	—	0.2	0.8	1.2	—	—	0.2	0.8	0.6
Mielociti neutr.	16.2	17.6	21.4	10.2	8.4	18.8	8.8	14.8	17.6
Mielociti eos.	2.4	3.4	1.4	1.0	2.0	1.2	3.2	0.8	1.2
Mielociti bas.	—	0.8	0.2	—	—	0.2	—	0.4	—
Metamielociti neutr.	16.2	12.8	19.0	21.0	12.8	16.6	12.4	33.0	30.0
Metamielociti eos.	0.6	1.4	0.2	1.4	2.8	1.2	0.6	1.0	2.0
Proeritroblasti	0.8	1.6	1.4	0.6	0.4	2.0	0.6	—	0.8
Eritroblasti bas.	11.2	3.6	2.0	3.6	4.8	13.4	4.0	1.6	4.6
Eritroblasti policr.	15.8	18.4	12.6	15.8	10.0	12.2	10.8	11.8	15.6
Eritroblasti ortocr.	10.6	10.4	10.0	5.2	4.0	8.8	10.4	5.2	1.8
Megacariociti	0.4	0.4	1.2	1.6	—	0.2	0.2	2.6	2.6
Monoblasti	—	—	0.2	—	—	—	—	—	—
Linfoblasti	0.2	0.2	—	—	—	0.2	—	—	—
Prolinfociti	0.8	1.2	1.6	0.6	0.6	1.0	0.8	0.6	0.6
Polin. neutr.	13.6	13.0	16.0	24.8	32.6	12.6	25.2	16.6	7.4
Polin. eos.	0.6	2.0	1.0	2.0	1.4	1.6	3.4	2.8	1.8
Polin. bas.	—	0.4	—	—	0.4	—	0.2	0.2	1.0
Linfociti	6.4	4.4	4.2	3.6	4.6	3.0	12.4	1.4	2.8
Monociti	1.4	1.0	1.0	0.6	1.6	0.2	1.0	1.2	1.0
R. leuco-eritrog.	0.96	1.23	1.82	1.54	0.98	1.15	1.02	2.89	2.58
R. immat.-maturi	3.54	3.81	3.50	2.23	1.46	4.74	1.30	3.50	6.14

TABELLA II.

Formule midollari medie nelle discrinie tiroidee.

	Ipertiroidismo	Ipotiroidismo	Reperti normali (De Renzi e Fuorles)
Emoistioblasti	0.58	0.9	0.21
Istiociti	0.41	0.3	0.085
Emocitoblasti	0.64	0.5	0.69
Proeritroblasti	0.99	0.4	0.305
Eritroblasti bas.	6.47	3.1	5.15
Eritroblasti policr.	16.59	13.7	13.36
Eritroblasti ortocr.	8.16	3.5	6.19
Mieloblasti proneutr.	0.81	0.7	1.27
Mieloblasti proeos.	0.04	0.1	
Promielociti neutr.	3.21	4.4	4.40
Promielociti eos.	0.41	0.7	0.535
Mielociti neutr.	14.54	16.2	15.415
Mielociti eos.	2.10	1.0	1.76
Mielociti bas.	0.12	0.2	0.30
Metamielociti neutr.	16.29	31.5	19.145
Metamielociti eos.	1.41	1.5	1.59
Megacariociti	0.63	2.6	0.565
Linfoblasti	0.05	—	0.07
Prolinfociti	0.68	0.6	0.36
Polin. neutr.	18.38	12.0	22.45
Polin. eos.	1.63	2.3	1.49
Polin. bas.	0.21	0.6	0.36
Linfociti	4.25	2.1	3.77
Monociti	0.86	1.1	0.41
R. leuco-eritrog.	1.24	2.73	1.79
R. immat.-maturi	3.31	4.82	2.51

I diametri degli eritrociti, sia midollari che periferici, appaiono normali o diminuiti; più raramente leggermente aumentati.

La resistenza globulare delle emazie circolanti è in genere diminuita, specialmente la minima. L'emoglobina appare aumentata nei casi di lieve ipertiroidismo ed in trattamento terapeutico, normale od anche diminuita in casi con più notevole disfunzione tiroidea. Il valore globulare ha un identico comportamento.

L'attività eritrogenetica midollare appare in genere esaltata (aumento del R. i.-m., aumento di densità degli elementi nucleati della serie rossa), mentre la granulopoiesi neutrofila midollare è apparsa in genere depressa, non solo relativamente alla eritropoiesi (abbassamento dell'indice leuco-eri-

trogenetico), ma in genere anche in modo assoluto. La granulopoiesi eosinofila è in genere normale, come anche l'eosinofilia del sangue periferico.

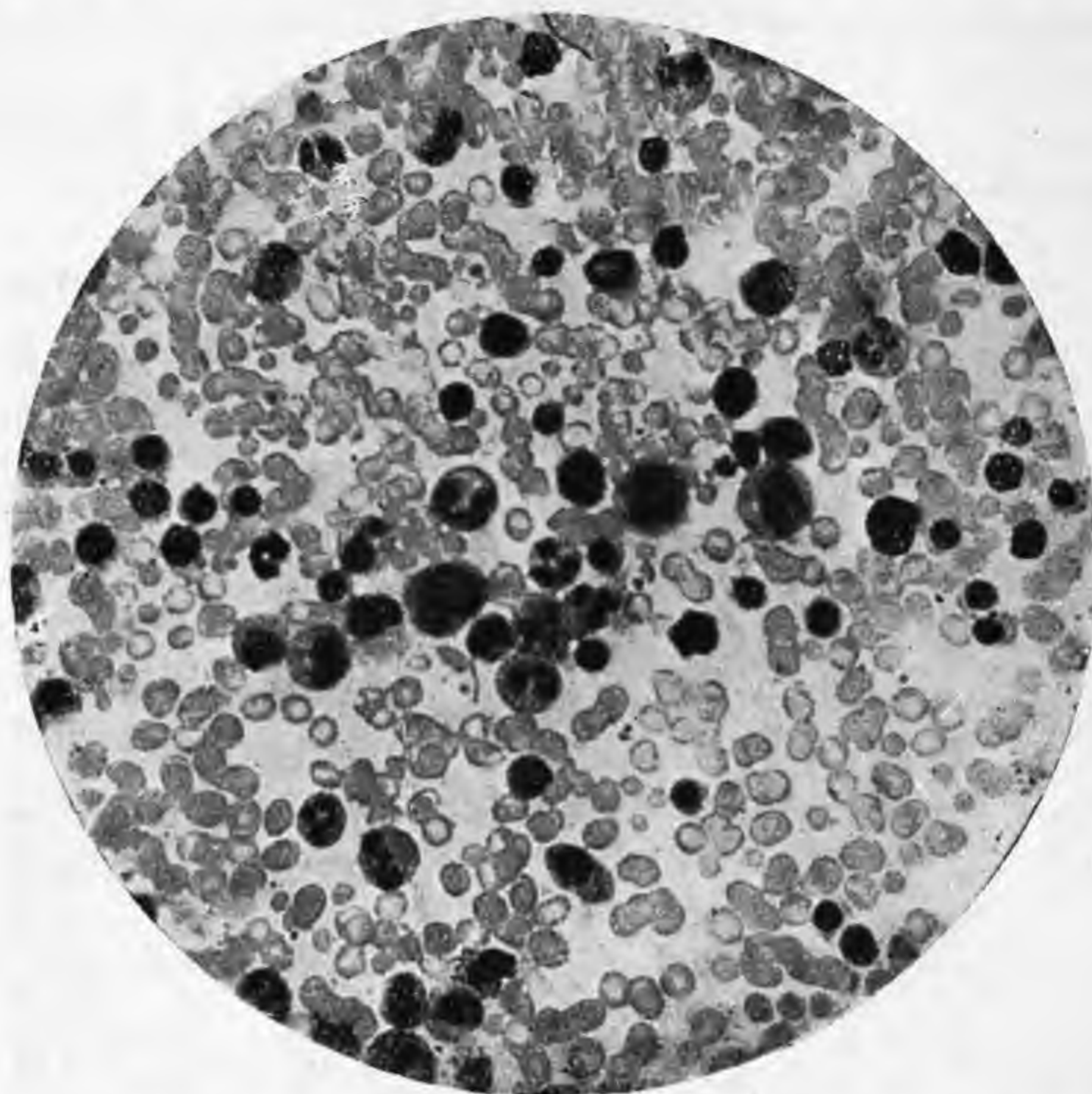



Fig. 1. — Campo midollare con numerosi elementi della serie eritroblastica. (Caso N. 6: Morbo di Flaiani-Basedow - Ingrandimento diametri 300).

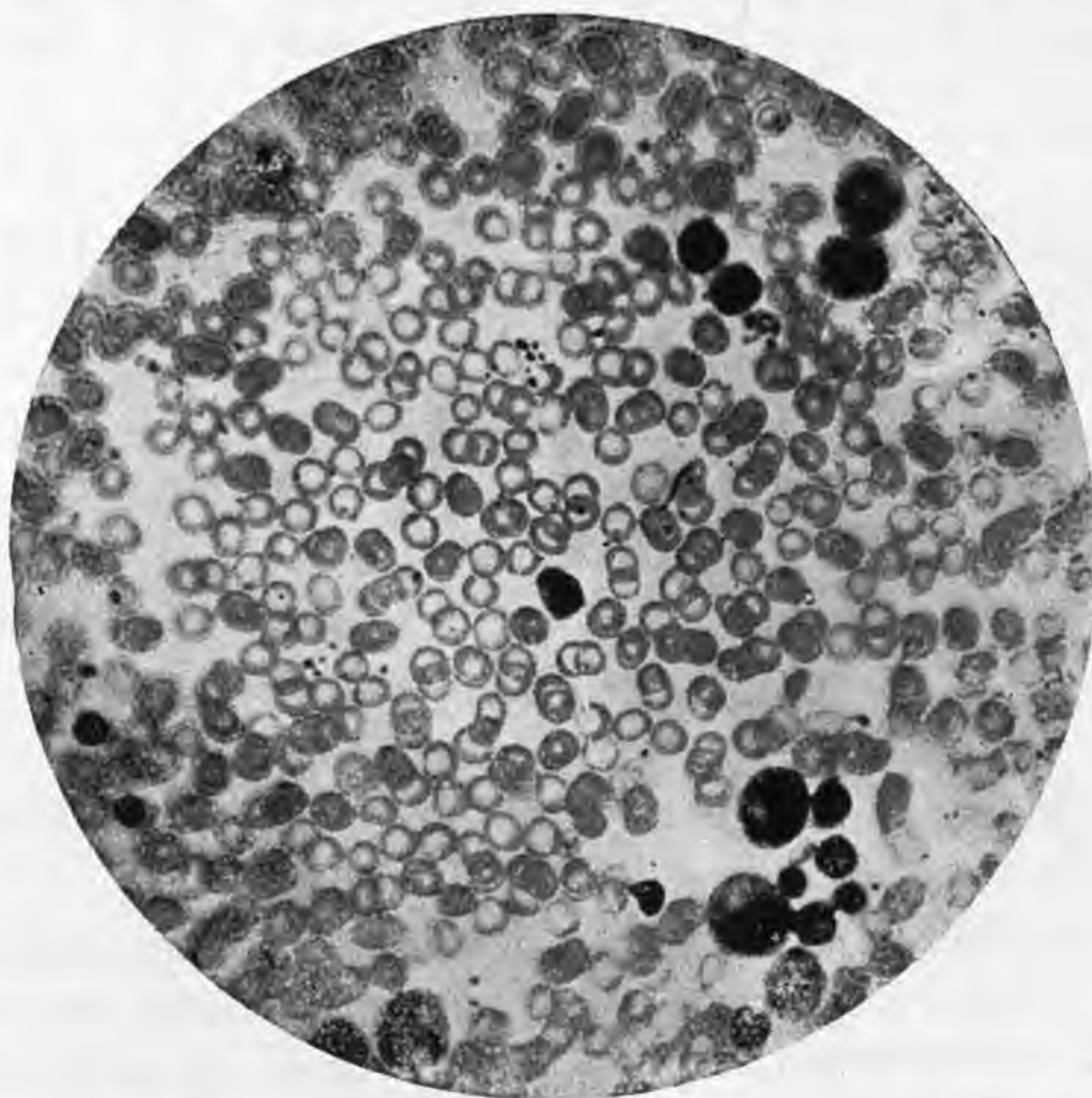



Fig. 2. — Campo midollare con prevalenza di eritroblasti e piccolo ammasso eritroblastico in basso a destra.
(Caso N. 8: Gozzo con ipertiroidismo - Ingrandimento diametri 280).

I leucociti del sangue periferico appaiono di solito notevolmente diminuiti, con prevalenza della diminuzione assoluta dei neutrofili e con linfo-

citosi generalmente relativa. Rara è stata la linfocitosi assoluta, descritta da altri AA. ed accompagnata anche da aumentata linfopoiesi midollare, come

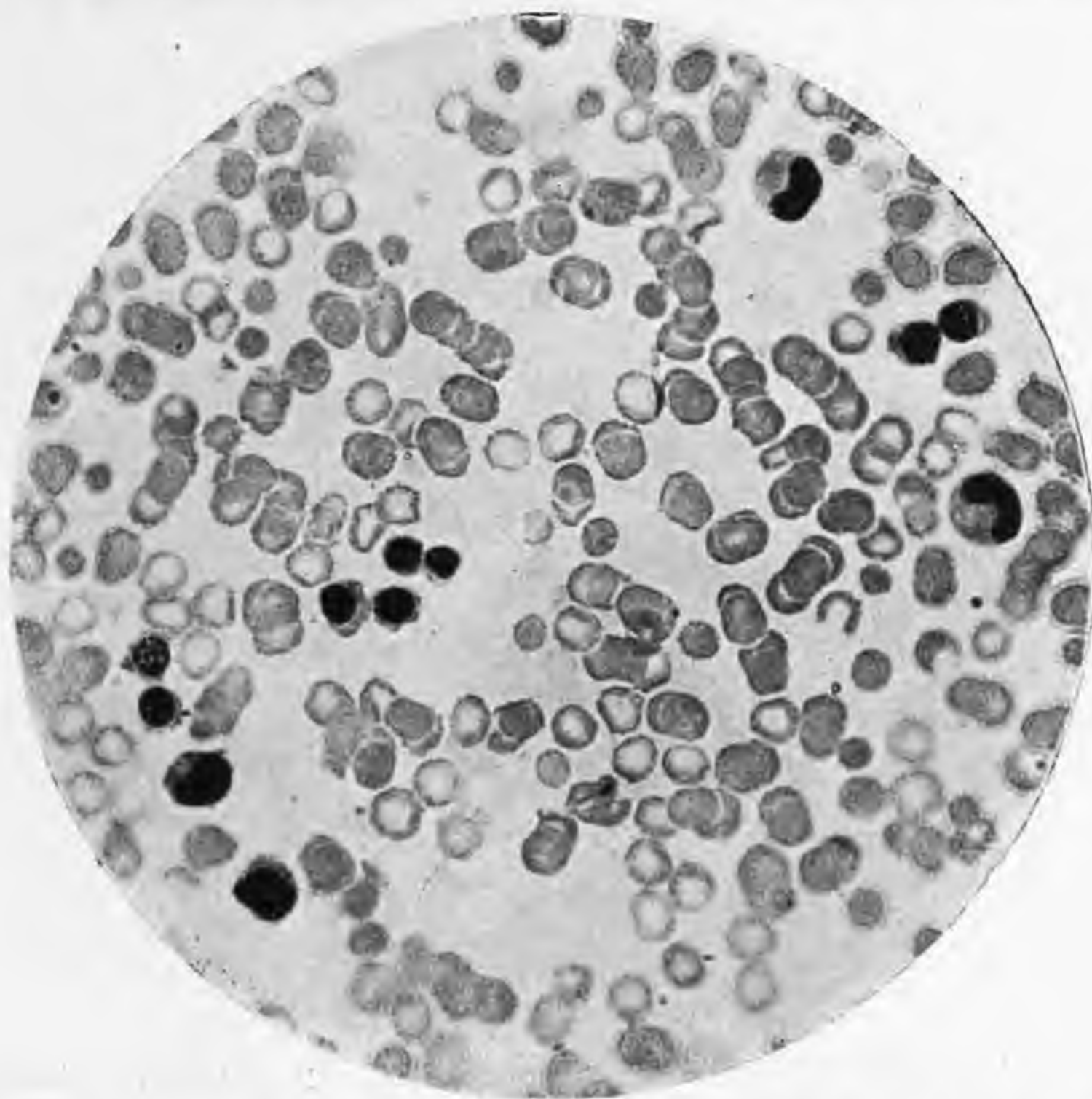



FIG. 3 — Coppie eritroblastiche (stato post-mitotico ?).
(Caso N. 14: Morbo di Flaiani-Basedow - Ingrandimento diametri 340)

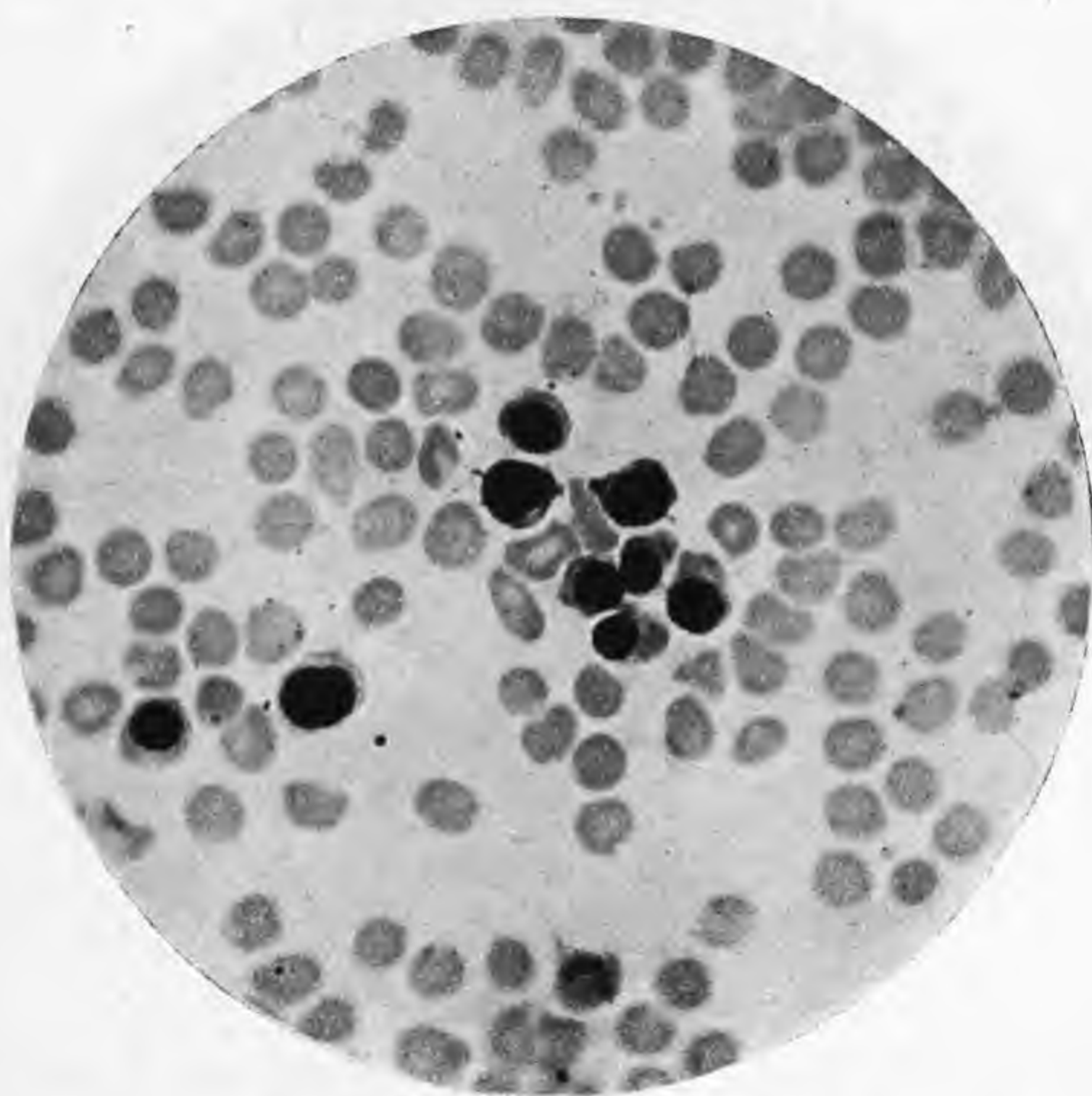



FIG. 4. — Nido eritroblastico.
(Caso N. 16: Morbo di Flaiani-Basedow - Ingrandimento diametri 570).

ad es. nel caso n. 9. In osservazioni di tal genere sono presumibilmente da prendersi in considerazione altri fattori oltre l'ipertiroidismo.

Le sopradescritte alterazioni del quadro ematico appaiono generalmente proporzionate alla intensità dell'ipertiroidismo ed alla durata della malattia. Bisogna però rilevare che in casi di ipertiroidismo molto grave o di lunga

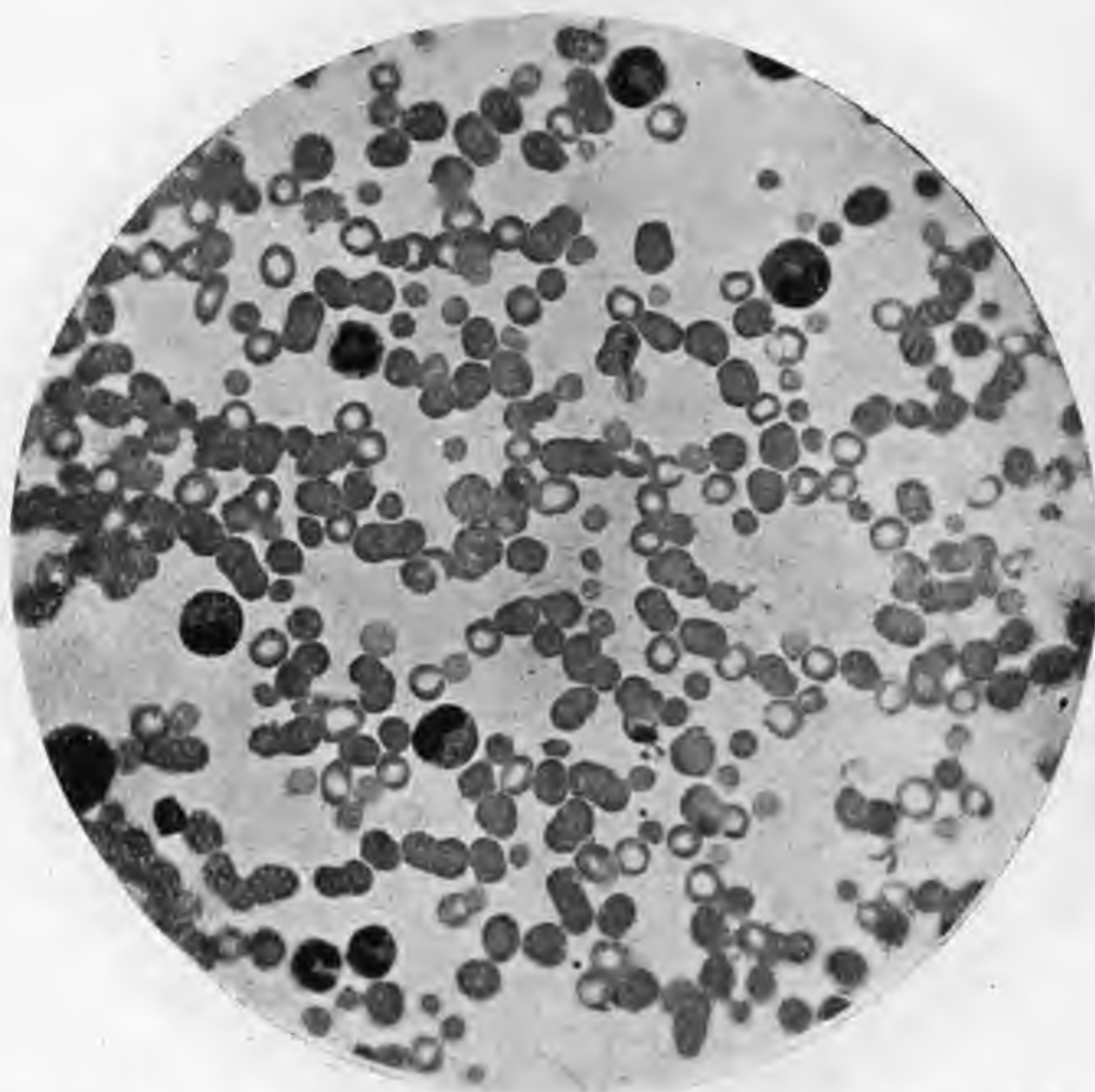



Fig. 5. — Anisoeritrocitosi ed anisocromia nel puntato sternale.
(Caso N. 18: Mixedema - Ingrandimento diametri 205).

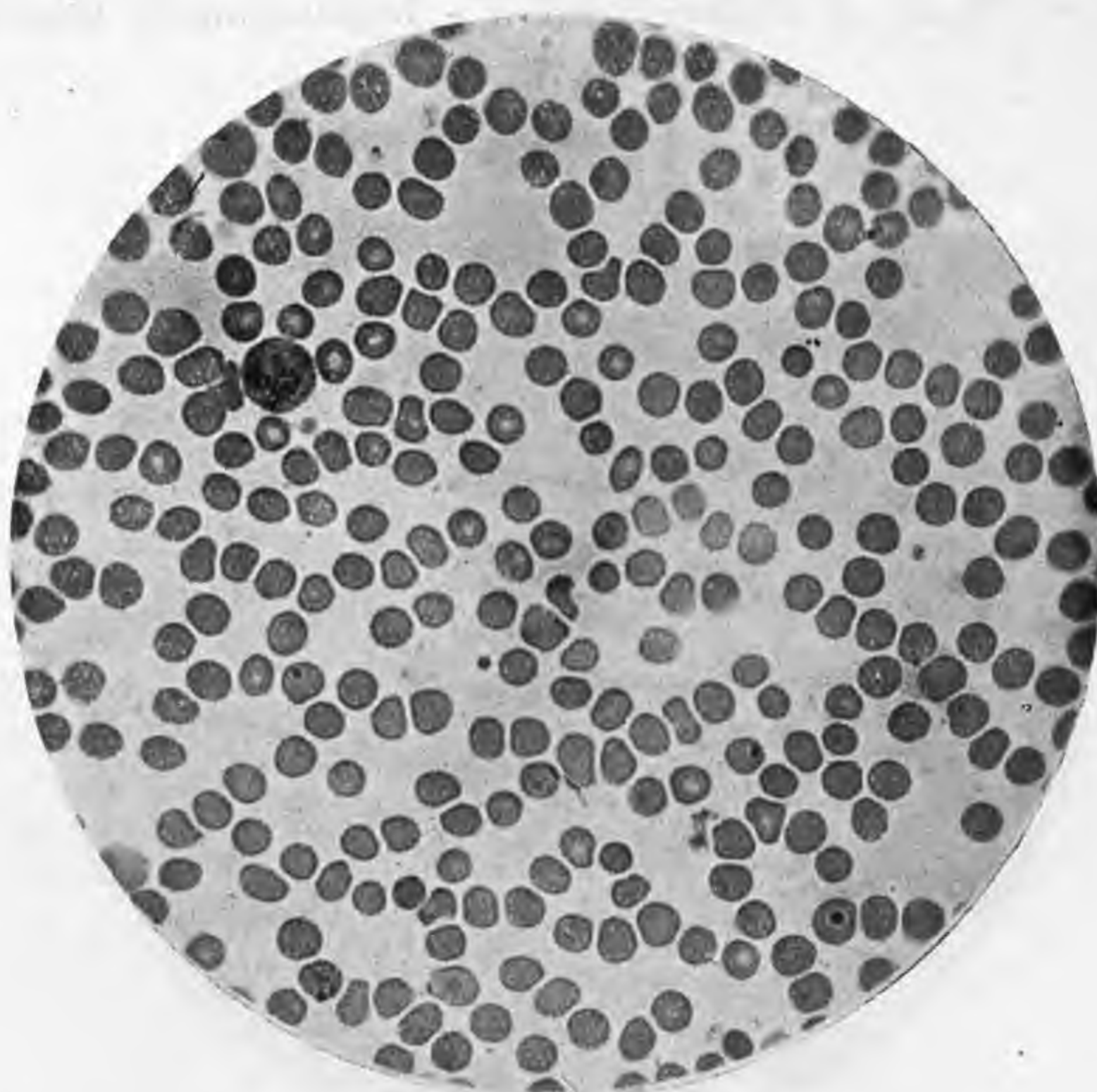



Fig. 6. — Striscio di sangue.
(Caso N. 19: Mixedema ipofisario - Ingrandimento diametri 340).

durata, come ad es. il caso n. 17 ed i casi n. 15 e n. 5, il midollo possa apparire in complesso evidentemente ipofunzionante, quasi si fossero esaurite le sue capacità riproduttive stimolate troppo a lungo od intensamente, o an-

che per la presenza di un ormone tiroideo antagonista al mielotropo, la cui esistenza viene ammessa da Mansfeld?

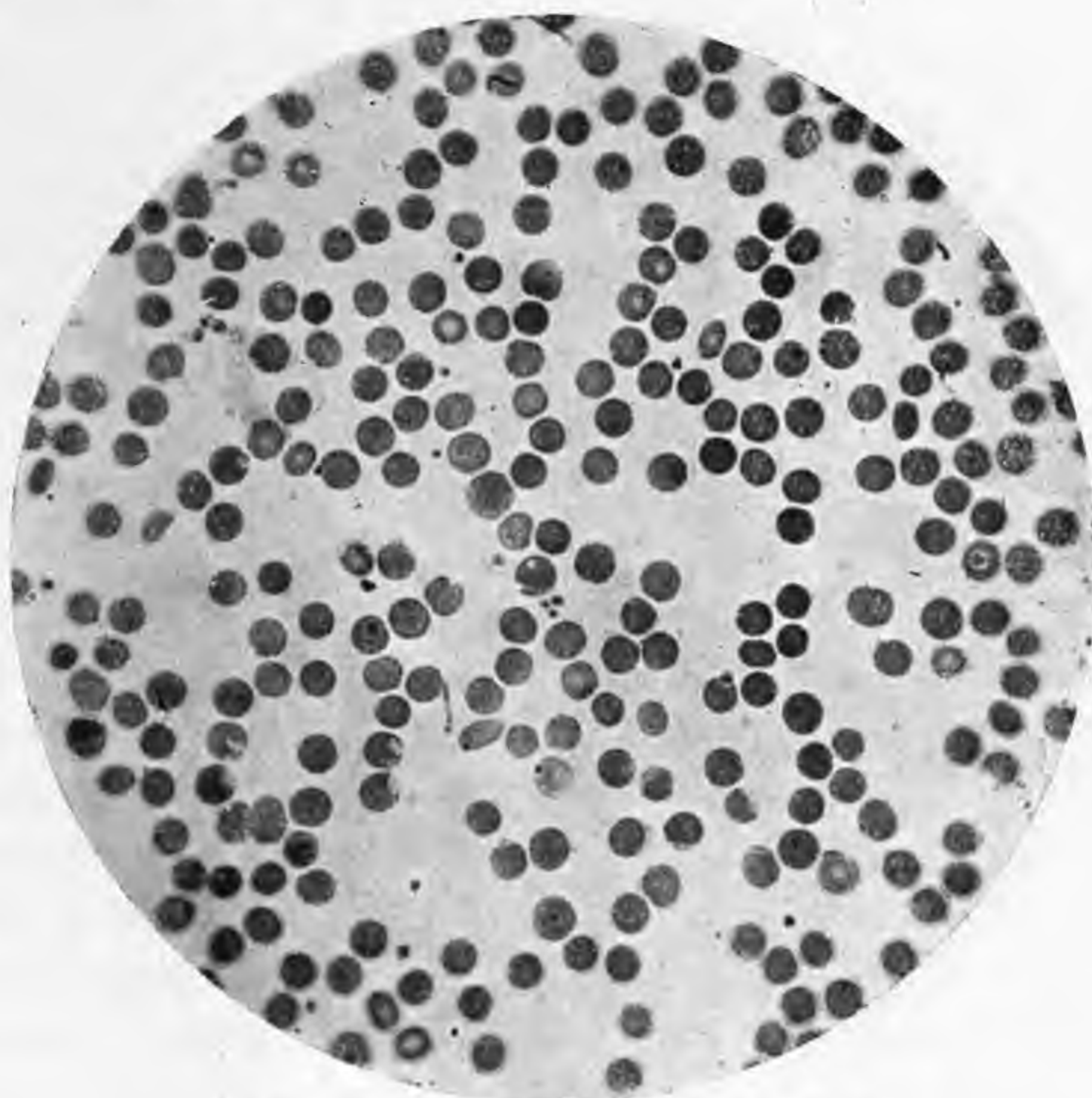



Fig. 7. — Striscio di sangue.
(Caso N. 18: Mixedema - Ingrandimento diametri 260).

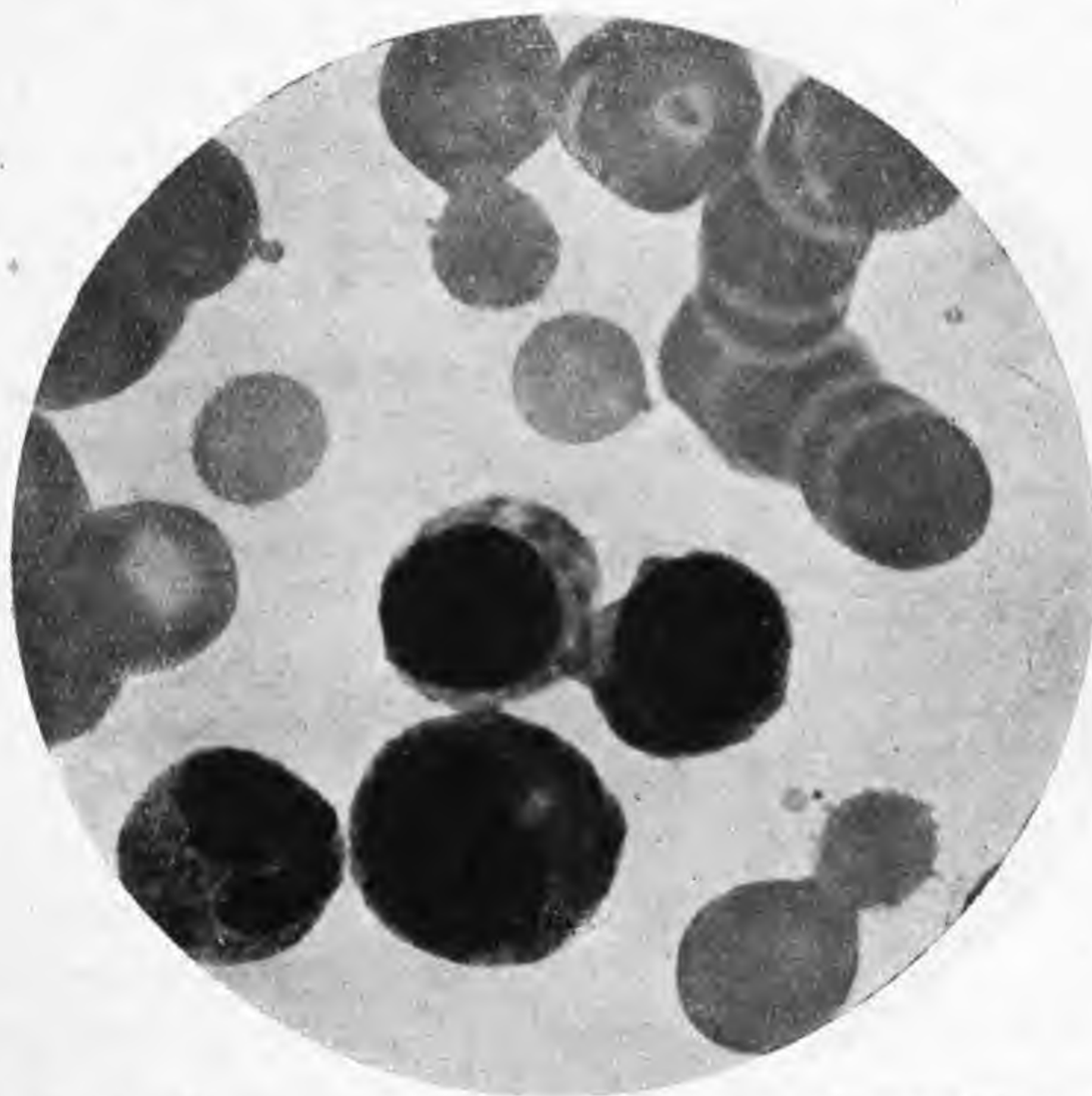



Fig. 8. — Stato di passaggio fra basofilia citoplasmatica e granulo-basofilia.
(Caso N. 18: Mixedema - Ingrandimento diametri 1400).

Non sono state rilevate notevoli differenze fra il comportamento dei casi di gozzo con ipertiroidismo e di ipertiroidismo semplice.

Abbiamo potuto studiare solo due casi di mixedema — dei quali uno ipofisario — i quali, se per la loro esiguità non permettono di trarre delle

conclusioni assolute, consentono almeno un utile raffronto con i dati ottenuti nell'ipertiroidismo. I reperti più dimostrativi di tali casi sono stati: un pro-

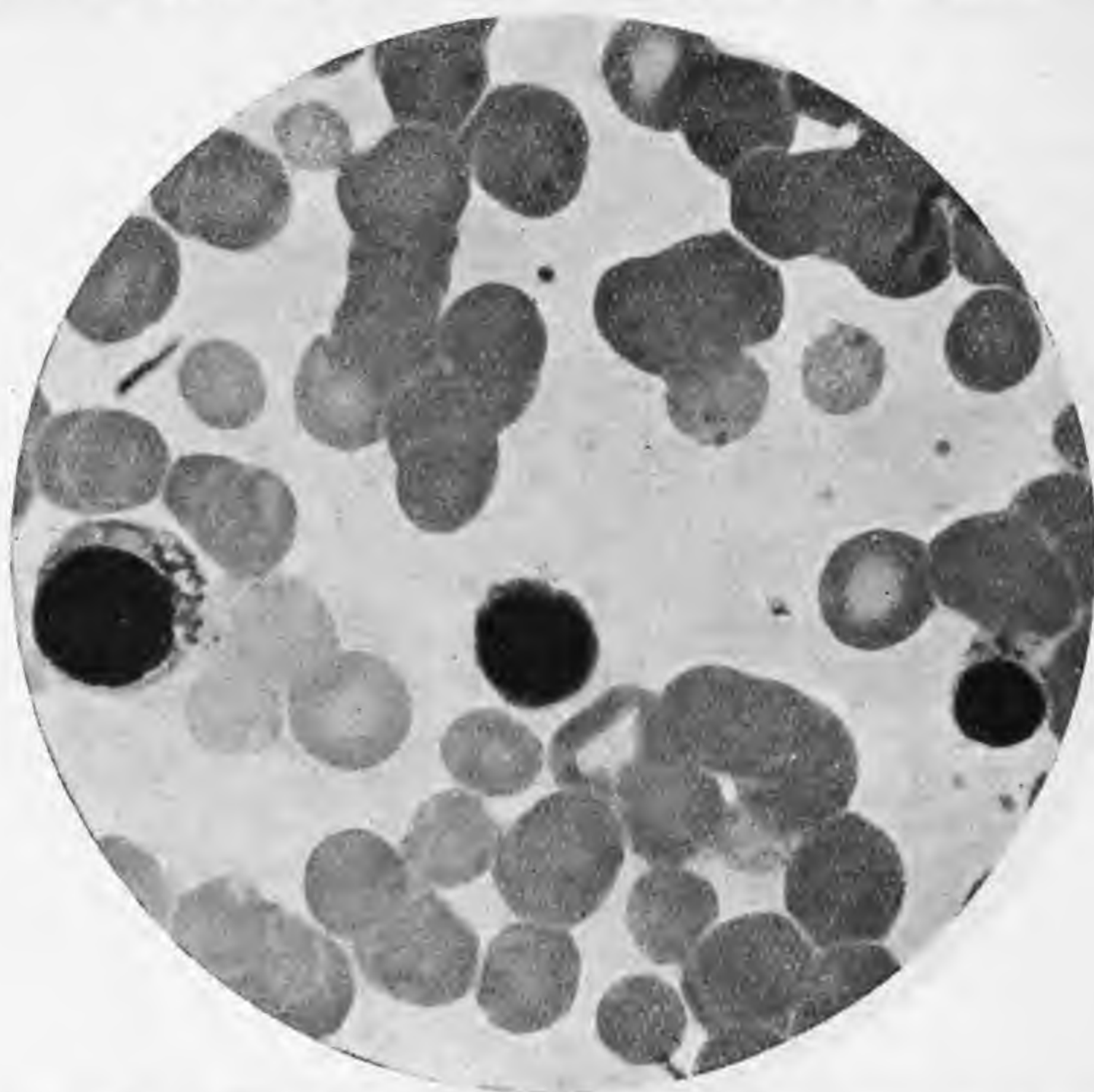



FIG. 9. — Due eritroblasti ortocromatici con granulazioni basofile. (Caso N. 19: Mixedema ipofisario - Ingrandimento diametri 1070).

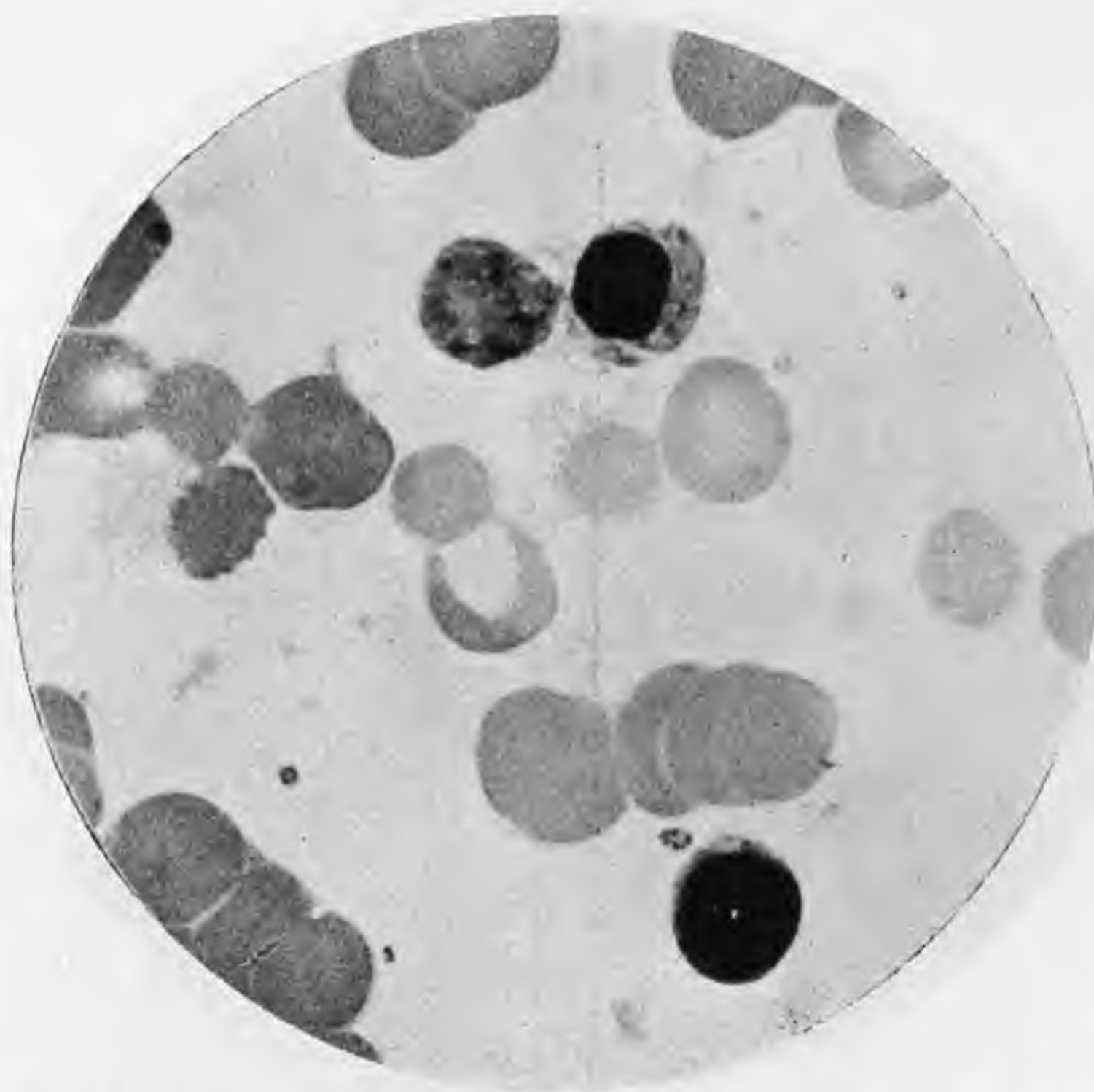



FIG. 10. — Eritroblasto ortocromatico con granulazioni basofile ed eritrocito con granulazioni azzurrofile. (Caso N. 18: Mixedema - Ingrandimento diametri 1090).

lungamento del tempo di emorragia con modesta piastrinopenia; eritropoiesi midollare notevolmente diminuita, eritropenia con diminuzione della Hb. ed aumento notevole del valore globulare, anisocitosi, modesta poichilocitosi,

anisocromia (spiccata nell'ipotiroidismo puro), con macrocitosi midollare e periferica (v. fig. 5, 6 e 7); diminuzione della resistenza globulare. Non abbiamo però osservata la presenza di megaloblasti nel sangue circolante, descritta da altri AA. Si nota inoltre leucocitosi neutrofila, eosinofila e basofila con linfocitopoenia relativa, e con notevole prevalenza della funzione leuco-poietica midollare. Degno di nota appare anche l'evidente aumento dei megacariociti nel sangue midollare.

La frequente presenza di granulazioni basofile negli eritroblasti ortocromatici (v. fig. 8, 9 e 10), sinora riscontrata particolarmente nelle anemie perniciosiformi e da saturnismo, è un indizio di anomalo comportamento, con ritorno a meccanismi embrionali, della maturazione eritrocitaria nelle ipofunzioni tiroidee, fatto che è stato rilevato anche in altre anemie discriniche (De Renzi).

Non appare chiaramente spiegabile un reperto notato in alcuni dei nostri casi di ipertiroidismo, e che cioè alla aumentata eritropoiesi midollare corrispondeva frequentemente un numero normale o modestamente aumentato dei globuli rossi circolanti — aumento non proporzionale all'incremento della eritropoiesi — ed a volte anche una diminuzione delle emazie. Vanno quindi designati e studiati altri fattori, quali i processi emocateretici, la soglia midollare, il depositarsi degli eritrociti in alcuni organi, ecc.

Dal complesso delle nostre ricerche possiamo desumere che alla iperfunzione tiroidea si accompagna generalmente, tranne che in casi con spiccatissima tossicosi, una aumentata eritropoiesi midollare, con emazie spesso lievemente microcitiche e in numero generalmente normale o lievemente aumentato nel sangue periferico, più raramente diminuito. Inoltre si rileva una diminuita granulocitopoiesi neutrofila, mentre la basofila ed eosinofila appaiono pressochè normali. La linfocitopoiesi midollare è normale o lievemente aumentata.

Abbiamo notato invece, in contrasto con i precedenti reperti, che nelle nostre due osservazioni di ipotiroidismo si rilevava principalmente una granulocitopoiesi aumentata con leucocitosi neutrofila ed eosinofila nel sangue periferico, mentre appariva depressa la eritropoiesi, con granulobasofilia eritoblastica e con quadro di anemia macrocitica ipercromica.

RIASSUNTO.

Gli AA. hanno studiato il quadro ematologico midollare e periferico in 17 casi di ipertiroidismo ed in 2 casi di mixedema.

Nell'ipertiroidismo è stato rilevato principalmente un aumento della eritropoiesi midollare ed una diminuita granulocitopoiesi neutrofila, tranne che in due casi con notevole tossicosi tiroidea, nei quali l'eritropoiesi è apparsa lievemente depressa. Nell'ipotiroidismo è stata notata una esaltata granulocitopoiesi neutrofila ed eosinofila con leucocitosi neutrofila ed eosinofila, ed una diminuita eritropoiesi, con granulobasofilia eritroblastica e con quadro periferico di anemia macrocitica ipercromica.

BIBLIOGRAFIA.

ARULLANI C. *Modificazioni del sangue circolante e del midollo osseo sotto l'influenza dei principii tiroidei e dell'alcool.* Minerva Medica, vol. II, pag. 14, 1935.
ASHER L. *Die Beziehungen zwischen Schilddrüse, Thymus, Milz und Knochenmark.* Biochem. Zeitschr., Bd. 163, 161, 1925.
BALDEN. Deutsch. Arch. f. Klin. Med., Bd. 169, pag. 285, 1930.
BAUSI. Deutsch. med. Wschr., 1860, 1931.
BASTAI P. *Le anemie da carenza ormonica.* Minerva Medica, n. 14, pag. 481, 1932.
BENCE e ENGEL. Cit. da MICHELAZZI.
BESANÇON e LABBÉ. *Traité d'Hématologie.*
BLANK. Deutsch. Arch. f. Klin. Med., 1920.
BLUTSCHENKO e DRINKMANN. Allg. med. Zentralbl., n. 60, 1897.
CAPUANI G. e DURANDO P. *Tiroide e paratiroidi nella coagulazione del sangue.* Endocrin. e patol. costituz., vol. IX, pag. 449, 1933.
CARDINALI I. *Sulle variazioni quantitative della massa sanguigna nelle sindromi basedowiane.* Endocrinol. e patol. costituz., vol. IX, pag. 150, 1934.
BOROS I. und CRONICZER G. *Klinische Angaben ueber die Wirkung der Schilddrüse auf die Blutbildung.* Klin. Woch., n. 30, 1924.
BOSE. Klin. Woch., n. 30, 1924.
BUCHOLTZ J. *Un cas de mixedeme avec anemie grave survenu après le traitement radiothérapique du mal de Basedow.* Jydsk. Med. Selskabs Forandliger, pag. 1930; rec. Le Sang, pag. 305, 1932.
BOTTAZZI. Lo Sperimentale, fasc. II, 1897.
CARNOT e DEFLANDER. Comptes Rendu de l'Acad. des Sciences, 1906.
CARO M. *Un caso di malattia di Basedow maligna associata coi sintomi di pseudo-leucemia.* Berlin Klin. Woch., 1907.
CARPI. *A proposito del reperto ematologico nel morbo di Basedow e nel tiroidismo.* Gazzetta medica italiana, n. 50, 1908.
CIUFFINI P. *Ulteriore contributo all'ematologia del morbo di Basedow.* Policlinico, Sez. Med., 16, 289, 1909.
CORONEDI. Boll. Soc. Ital. Biol. Sperim., 3, 1928.
CROSETTI L. *Il reperto ematologico negli stati d'ipertiroidismo.* Haematologica, pag. 283, 1930.
DAMBLÉ. Deutsch. Med. Wschr., 1063, 1933.
DENECKE. Zeitschr. f. d. exp. Med., Bd. 36, 1923.
DE RENZI S. *Sulla granulobasofilia eritroblastica midollare in alcune discrinie.* Boll. Soc. Med. Chir. di Pisa, 19, VI, 1938.
DE RENZI S. e FUORTES T. *Reperti mielo-ematici nel normale.* Boll. Soc. Med.-Chir. di Pisa, V, 1938.
DEUTSCH G. *Blutuntersuchungen bei Myxödem.* Munch. Med. Woschr., 191, 1927.
DI GIOVINE. *Formula ematologica e significato della leucopenia nel morbo di Basedow.* Giorn. Intern. delle scienze med., n. 21, 1908.
DUBOIS M. Biochem. Z., 82, 141, 1917.
ESSER. Deutsch. Arch. f. Klin. Med., 89, 1907.
FALTA W. *Le malattie delle ghiandole sanguigne.* Soc. Ed. Libreria, Milano, 1923.
ID. *Die Erkrankungen der Blutdrüsen.* Berlin, 1928.
FERRATA A. *Trattato di Ematologia.*
FOGELBERG. Acta Med. Scand., Bd. 7, pag. 68, 1924.
FOLLEY e LEPRAT. C. R. Accad. Scienc., 161-1059, 1919.
FONIO A. und G. SCHERERER. *Ueber die Wirkung des Thyroins und des Jodes in eniendem Iodgehalt des Thyroins entsprechenden Dosierung auf einige Alschnitte des Stoffewechsels, nach das Blut. usw. bei endemischen Kretinen.* Mitt. Greuzget. Med. u. Chirurg., 42-467, 1931.
FURUYA K. *Der Einflus des Ovariums und der Schild druse auf die Regeneration der Weisen und roten Blutkorperchen.* Biocer. Z., 147, 390, 1924.
GAMOW M. I. *Weisses und rotes Blutbild beim Kropf in Transbaikalien.* Schweiz. med. Wschr., 757, 1932
GAWRILOW. Folia Haematologica, Bd., 36, 1928.

GIBELLI. *Modificazioni leucocitarie in seguito all'asportazione della tiroide e paratiroidi.* Arch. ed Atti Soc. Ital. Chirurg., a. XIX, pag. 164.
GOTTLEBE. Arch. f. exper. Path., 180, 354, 1936.
GRODNITZK. *La S. G. F. des hematies. La coloration vitale.* Thèse Paris, 1930.
GOUGET. Presse Méd., 21 giugno 1913
HANSEN. Ugerskr. Laeg. (don), 1922, cit. da BOROS.
HEILMEYER. Deut. Arch. f. Klin. Med., Bd. 171, 1931.
HERT and LERMANN J. *The Blood picture in exophthalmic goitre and its changes resulting from iodine and operation.* J. Clin. Invest., 11, 1179, 1932.
HOFF. F. *Zusammenhänge Zwischen Blutmorphologie und den humoralchemischen Verhältnissen des Blutes.* Ergeb. Inner. Mediz., Bd. 46, pag. 1, 1934.
HOSKINS R. and. JELLINEK E. *Studies on Thyroid medication. 1° Some conditions determining the haemopoietic effects.* Endocrinology, 16, 455, 1932.
HOSKINS R. e SLEEPER. Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 6, 1906, 1931.
HOSKINS R. Endokrin., pag. 89, 1929.
JAKSON, ARNOLD S. *The blood picture in six hundred cases of goiter. Especial reference to the effect of iodine and thyroidectomy.* Journ. Amer. med. Assoc., 27, 1954, 1931.
JEDLOWSKI P. *Influenza della tiroide sulla costituzione morfologica del sangue.* Endocrinol. e patol. costituz., vol. VII, pag. 363, 1932.
ID. *La funzione della milza nell'iperglobulia da ipertiroidismo.* Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 6, 1906, 1931.
JÖGENSEN U. WARBUNG. Acta med. scand., 66, 135, 1937, cit. da BOROS.
KERPPOLA. Acta Soc. Med. finn.. Duodecim., 9, cit. da BOROS.
KIYOSHI, FURUYA. Biocem. Z., 147, 390, 1924.
KISSLING K. *Ueber die Beziehungen von Hormonen und Vitaminen zur Blutbildung und blutbildenden Organen.* Med. Welt., 141, 1937.
KOCHER A. *Konstitution und Chirurgie unter spezieller Berücksichtigung der endokrinen Drüsen.* Schweitr. Med. Woch., n. 9, pag 223, 1923.
KOCHER TH. Arch. f. Klin. Chirur., Bd. 87, 1908.
ID. Congresso della Deutsch. Gesell. f. Chir., 1908.
KRAEPLIN. Deut. Arch. Klin. Med., 3, 891, 1931.
KÜHN G. *Ueber blutveränderungen bei Strörung der inneren sekretion.* Med. Klin. n. 3, pag. 95, 1927.
KUNDE, GREEN F. and BURNS G. *Blood changes in experimental hypo-and. Hyperthroidism. Amer. Journ. Physiol,* 99, 469, 1932.
LANDSBERG. Mediz. Klin., n. 47, 1927.
LEPINE. C. R. S. Biol., 22 novembre 1902.
LESSER U. ANDERSON. Endocrinology, 1931, cit. da BOROS.
LIMMARZI, KEETON e SEED. *Effetto della tiroidectomia sulla policitemia.* Proc. Soc. exper. bio., 36, 353, 1937.
LIVERANI. Pens. Med., n. 23, 1929.
LUZZATO e RAVENNA. Atti Accad. Sc. Med. e Nat. di Ferrara, 1911.
ID. ID. Folia Haematologica, Bd. 13, 1912.
MANSFELD. *Blutbildung und Schilddrüse.* Bonn., 1913, cit. da BOROS.
MANSFELD G. ü. Sös J. *Ueber die Bezichungen den Schilddrüse zur perniziosen Anämie.* Klinische Wschr., 11, 386, 1938.
MANSFELD G. *La glande thyroide et l'anemie pernicieuse.* Presse Médicale, n. 51, p. 993, 1938.
ID. Pflüg. Arch., 1913.
MARANON. Cit. da MICHELAZZI.
MCCULLACH E. and. DUNLAP J. *The blood picture in kyperthyroidism and in kypertyroidism.* Journ. Labor. a. Clin. Med. 17, 1060, 1932.
MEAUS, LERMANN u. CASTLE. New. England Journ. Med., 1931, cit. da BOROS.
MENDERHAUSEN. Klin. Wschr., 2105, 1925.
MEULENGRACHT. Klin. Wschr., 18, 1929.
MEO COLOMBO J. *Le modificazioni del sangue nella radioterapia della tiroide e dell'ipofisi.* Policlinico, Sez. Med., f. VII, pag. 337, 1925.
MEZINCESCU. *Les modifications du sang après l'extirpation du corp thyroid.* Arch. de med. exper., pag. 266, 1902.

MICHELAZZI. *Discrinie e quadro ematologico*. Rassegna di Terapia e Pat. Clin., a. IV, p. 611, 1932.
MOLDAWSKY. Deutsch. Med. Woch., n. 45, 1928.
ID. Folia Haematologica, Bd. 36, 1928.
ID. Mediz. Welt., nn. 30-31, 1929.
MONASTERIO G. *Il mixedema ipofisario*. Rassegna di Fisiop. Clin. e terap., n. 1, 1937.
MORIMOTO S. *Ueber den Einfluss verschiedener Hormone auf das Blutbild insbesondere auf die Kernverschiebung nach Arnelh. 1° Mitt.: Experimentelle und klinische Studien über die Schilddrüse*. Fol. endocrin. jap, 9, H. 11; Deutsch. Zusammenfassung, 106, 1934.
MORONE G. *Ricerche ematologiche nelle affezioni della tiroide*. Riforma Medica, pag. 341, 1910.
MÜLLER. Arch. für Hygiene, 75, pag. 290,
ID. Mediz. Klin., pag. 427, 1910.
MEUSSER. Wien. Klin. Wschr., 288, 1899.
NIEDEBERG. Schweitr. Med. Woch., n. 39, pag. 886, 1924.
OLLINO A. Accad. Med., Genova, febbraio 1912.
OSWALD A. *Blutkrankheiten und Inkretion*. Klin. Wschr., 683, 1934.
PARHON e ARHOW. C. R. S., pag. 329, 1911.
PENDE. *Endocrinologia*. Ed. Vallardi, Milano, 1920.
PONDER. Quart. Journ. of exp. Med., n. 4, pag. 327, 1924.
ID. Quart. Journ. of exp. Med., n. 3, pag. 225, 1926.
QUADRI. *Influenza delle alterazioni di secrezione delle ghiandole e paratiroidi sulla crasi sanguigna e sugli organi della circolazione*. Soc. Tip. Modenese, Modena, 1911.
REINHOLD J. Med. Klin., 1097, 1929.
RONDELLI e DI MATTEIS. *Dell'azione della tiroxina sul quadro ematico*. Minerva Med., n. 34, pag. 262, 1930.
ROSENOW. *Blutkrankheiten*. Ed. Springer, Berlin, 1926.
RICCITELLI L. e COSTANZI F. *Sulle sindromi emoendocrinopatiche*. Endocrin. e patol. costituz., vol. IX, pag. 138, 1933.
RÖSSLE. Cit. da MICHELAZZI.
SCALA V. e SCOGNAMIGLIO F. *Tiroide, composizione morfologica del sangue ed organi emopoietici. (Ricerche sperimentali)*. Gli Incurabili, n. 4, pag. 111, 1938
SCALA V. e NAZZARO. *Influenza della tiroide nella composizione fisiologica del sangue e degli organi emopoietici*. Gli Incurabili, n. 8, 1937.
SALVATORE. Cit. da MICHELAZZI.
SCHEERER H. *Ueber die Beziehungen zwischen Hormonen und Knochenmark. Ein Beitrag zur Reticulocytenfrage*. Folia Haematologica, 56, pag. 321, 1937.
SCHERMANN S. *Die Kropfendemie in Tscheremissengebie und das Weise Blutbild*. Wirchow Arch., 283, 1, 1932.
SCHILLING V. *Physiologie der Blutbildenden Organen*. Handbuch der physiologie, Bd. 6, 1928.
SCWHANKE W. Klin. Wschr., II, 1849, 1935.
ID. *Basedowsche Krankheit und rotes Blutbild*. Klin. Wschr., I, 346, 1936.
SEYFARTH e NISHITANI. Japan. Journ. of Med. Sc., 1927.
SERIO F. *Anemie tireosplenopatiche*. Haematologica, vol. XVI, pag. 609, 1935.
SHARPE J. *The anemia of mixedema: its classification and treatment*. Amer. J. med. Sc., 194, 382, 1937.
STEIGER. Cit. da MICHELAZZI.
STELSON e KOEEN. Pol. Gaz. Lek., 11, n. 8, 1932; Rec. Le Sang, 7, 68, 1933.
STOCKINGER W. *Zellbilder und Zellformen des Blutes. Esperimentelle Studien an Blutbilden nach Adrenalin und Thyroxininjektionen*. Z. exper. Med. 65, 52, 1929.
TACKIBANA e NISCHITANI. Japan. Journ. of Med. Sc. 1927.
TATTONI A. *Sulle modificazioni morfologiche del sangue nelle irradiazioni Roentgen della tiroide*. Il Morgagni, n. 37, pag. 1321, 1927.
THADDEA S. *Ueber den Einfluss des Schilddrusensekretes auf die Blutbildung*. Naunyn-Schmiedebergs Arch., 166, 272, 1932.

UNVERRICHT. Klin Woch., n. 4, 1923.
VAQUEZ. Soc. Med. des Hôpitaux, 22 gennaio 1897.
WASER A. Z. Biol., 71, 107, 1918.
ZIMMERMANN. Wien. Klin. Wschr., 625, 1933.
ZONDECK H. *Der Heinfluss kleiner Thyreoidinmengen auf das rote Blutbild.* Deutsch. Med. Woch., 1033, 1922.
ID. *Krankeiten der endokrinen Drüsen.* Ed. Springer, Berlin, 1927.
ZONDECK a. KATZ. *Hormone regulation of number of blood platelets.* British Med. Journ., 2, pag. 376, 1936.
ZONDEK. Deutsch. Med. Woch., nn. 9-10, 1930.
ZONDEK u. KOEHLER. Klin. Woch. pag. 120, 192C.
ID. ID. *Blutbild und innere Sekretion.* Klin. Woch. n. 20, pag. 876, 1926.

III.

R. CLINICA MEDICA DELLA UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: Prof. C. FRUGONI.

Sull'azione ematorigeneratrice delle trasfusioni di sangue con aggiunta di rame.

Dott. ANITA SAURER.

Da lungo tempo è nota la grande importanza biologica del rame e se ne sono tentate varie applicazioni terapeutiche.

Negli ultimi anni sono stati pubblicati, specialmente in Giappone, numerosi lavori su quest'argomento.

In modo particolare debbo ricordare qui i risultati ottenuti da Sbuyiro Cheba e Masyisi Itizyio (1-2) per la loro possibile grande importanza terapeutica; infatti essi affermano che il rame aggiunto al sangue che si trasfonde, in casi di perdite massive di sangue, accelera enormemente la rigenerazione.

Queste ricerche furono precedute da una serie di dosaggi del rame eseguiti secondo il metodo di Sarata (3), dai quali risultò, che durante il periodo di rigenerazione ematica che segue ad una perdita di sangue, le cellule nuove immesse in circolo contengono rame in quantità relativamente molto cospicua e tanto maggiore quanto più avanzata è la rigenerazione, fino a raggiungere il valore massimo poco prima della crisi reticolocitaria, con un aumento anche del 600 %, rispetto ai valori normali, che sono notevolmente costanti.

Questo fatto poteva far supporre che il rame avesse una azione stimolatrice della rigenerazione ematica e si accorda con l'osservazione, che il rame abbonda particolarmente nei tessuti in accrescimento e nei periodi di vivace attività citopoietica (4).

Così ad es. nel sangue dei bambini in confronto a quello degli adulti, nel periodo premestruale, durante la gravidanza, nei germogli delle piante, ecc.

Anche il constatato aumento dell'accrescimento delle muffe dopo aggiunta di soluzioni di rame fortemente diluite, dimostrerebbe che il rame stimola l'accrescimento (5).

D'altronde numerosi autori (6-7), soprattutto inglesi, già da lungo tempo hanno dimostrato e applicato l'azione terapeutica del rame nell'anemia da carenza alimentare; azione terapeutica che è stata confermata di recente dai risultati ottenuti da Fontès (8).

L'autore giapponese Masyisi Itizyio (1) constatò, in ricerche eseguite in conigli, che, se si riinietta una quantità di circa 40 cc. di sangue prelevata cinque ore prima e conservata con citrato di sodio al 0,5 % (volume totale del sangue citratato cca 50 cc. per ogni Kg. di peso) dopo avervi aggiunto una piccola quantità di rame (1-2 unità; 1 unità corrisponde a 0,04 mg. di Cu per Kg. di peso, quantità che corrisponde presso a poco al contenuto normale di rame del sangue di coniglio), i globuli rossi e la emoglobina raggiungono i valori iniziali precedenti il salasso già dopo 1-2 giorni.

Dopo trasfusione di sangue senza aggiunta di rame, malgrado un incostante immediato, ma transitorio aumento dell'emoglobina e dei globuli rossi, i valori iniziali furono definitivamente raggiunti solo dopo una settimana. Non eseguendo la trasfusione il ripristino del numero dei G. R. esigeva almeno 14 giorni. Con un altro gruppo di ricerche Masyisi Itizyio ha dimostrato che la quantità di rame necessaria per ottenere il fenomeno osservato doveva essere tanto più grande, quanto più tempo era decorso tra il salasso e la trasfusione, e che già dopo un'attesa di 24 ore bisognava raggiungere le 4-5 unità (vedi sopra la definizione di unità), mentre se la trasfusione veniva eseguita immediatamente l'effetto si otteneva, come dicemmo con 1-2 U.

L'aggiunta di solfati dei più varî metalli anche presso a poco dello stesso peso atomico, secondo Masyisi Itizyio, non ha nessun effetto.

Un altro autore giapponese, Sbuyiro Cheba (2), ottenne i seguenti risultati che mi sembrano molto interessanti:

1) le iniezioni endovenose di 0,2 cc. di una soluzione all'1 ‰ di solfato di rame sono innocue per l'uomo;

2) dopo il salasso, la trasfusione di sangue contenente rame agisce meglio della trasfusione semplice;

3) la trasfusione di soluzione fisiologica contenente rame ha lo stesso effetto della semplice trasfusione di sangue, talvolta anzi ha azione più energica sul numero dei globuli rossi.

In considerazione dell'importanza e delle larghe possibilità di applicazione terapeutica di questi risultati, io ho eseguito i seguenti esperimenti di controllo:

I. In una serie di 6 conigli sono stati prelevati circa 40 cmc. di sangue; in tutti ho contato ogni uno o due giorni il numero dei globuli rossi e determinato il tasso della emoglobina.

I singoli conigli hanno ricevuto il seguente trattamento:

1) *due* conigli un'iniezione endovenosa di 10 cmc. di soluzione fisiologica;

2) *due* una trasfusione di 10 cc. di soluzione fisiologica con aggiunta di 5 unità di rame per Kg. di peso, sotto forma di una soluzione di solfato di rame all'1 %.

3) *due*, una iniezione endovenosa di 10 cc. di soluzione fisiologica con aggiunta di SO_4Na_2 in soluzione isoionica 1 ‰ di solfato di rame (controllo).

Risultati. — Il tempo necessario perchè il numero dei globuli rossi ridivenisse normale fu per tutti e 6 i conigli di 10-12 giorni.

II. Le stesse determinazioni furono eseguite: dopo prelievo di 40 cc. di sangue in 8 conigli di cui:

1) *due* ricevettero cinque ore dopo il salasso 10 cc. di sangue senza aggiunta alcuna;

2) *due*, nessuna trasfusione.

3) *quattro*, dieci cc. di sangue con aggiunta di 1-2 unità di rame sotto forma di soluzione di solfato di rame all'1 ‰.

Risultati. — Nei 4 conigli che ricevettero la trasfusione di sangue contenente rame fu osservato un aumento transitorio del numero dei globuli rossi di circa 1/2-1 milione, non però del tasso dell'emoglobina. Lo stesso aumento però si osservò anche nei due animali che ricevettero sangue senza aggiunta di rame. E' da rilevare che in tutti i casi i valori iniziali non furono definitivamente raggiunti che dopo 10 giorni. Poichè ciascuno dei valori raccolti rappresenta la media di più conteggi, credo che l'errore non sia stato maggiore di 250.000 G. R. per mmc. Bisogna però anche tener conto delle variazioni fisiologiche del numero dei globuli rossi nel coniglio normale che secondo Valerio (8) possono essere anche di 2-3 milioni.

Fu scelta per le trasfusioni la quantità di 10 cc. per rimanere — relativamente all'uomo — in quantità terapeuticamente utilizzabili.

III. Si eseguì una terza serie di ricerche, in cui, come negli esperimenti di Masyisi Itizyio la quantità del sangue trasfuso fu uguale a quella sottratta (30-40 ccm.).

Furono eseguite esperienze su due serie di quattro conigli. In ciascuna delle due serie si fece il seguente trattamento:

due conigli ebbero una trasfusione di sangue citratato senza aggiunta di rame;

due conigli ebbero una trasfusione di sangue citratato con aggiunta di rame nella consueta quantità.

Risultati. — Nella prima serie, il secondo giorno dopo il salasso, si nota tanto nei conigli che ricevettero una trasfusione di sangue aggiunta di rame, quanto in quelli che ricevettero la trasfusione senza aggiunta di rame, un aumento notevole del numero degli eritrociti e dell'emoglobina; i valori oltrepassano quelli precedenti all'esperimento. Nella settimana susseguente i valori non scesero mai sotto il livello originario del periodo precedente l'esperimento.

I conigli della seconda serie presentavano anche prima dell'esperimento un numero di eritrociti e un tasso di emoglobina, vicini ai limiti più bassi della normalità; (secondo una osservazione fatta Masyisi Itizyo variazioni della temperatura ambiente possono modificare il numero degli eritrociti) (1). In questi conigli non si osserva, come nei primi, nessuna differenza nei risultati per effetto del rame. Il valore di partenza è stato raggiunto in tutti e quattro i conigli ed anche oltrepassato, già dopo due giorni, spesso attraverso una precoce e transitoria oscillazione sotto la norma.

La conclusione di queste ricerche di controllo è quindi negativa.

E non può quindi dirsi dimostrato che la ipercupremia constatata dopo generoso salasso, sia la causa della rigenerazione degli eritrociti. Nè è reale che sia di grande utilità pratica aggiungere del solfato di rame al sangue da trasfondere, per lo meno alle dosi da noi usate e nell'animale da esperimento.

Le variazioni in più o in meno di globuli rossi (d'ordine in generale di un milione) ed emoglobina (del 10 % in media) trovate da Masayosi Itizyo rientrano probabilmente nelle oscillazioni fisiologiche e nell'errore sperimentale di cui sopra si è fatto cenno.

Non riteniamo però con questo chiusa la questione, perchè in tema di azione biologica dei sali metallici ha troppa importanza — tra l'altro — la dose usata. Ed è possibile che, in altre condizioni sperimentali, un'azione emato-rigeneratrice del rame esista.

Questa nota vuole soltanto dimostrare, che non è ancora maturo il momento per passare senz'altro alla applicazione terapeutica, in Europa, dell'azione del rame sull'emopoiesi trovata dagli AA. giapponesi.

RIASSUNTO.

Alcuni recenti lavori giapponesi affermano che il rame aggiunto sia a sangue che a semplice soluzione fisiologica, possiede, iniettato endovena in anemici, una intensissima azione ematorigeneratrice.

L'A. ha eseguito ricerche di controllo in conigli, che prima salassati, ricevettero poi nelle vene o sangue, o sangue più solfato di rame, o soluzione fisiologica, o soluzione fisiologica più solfato di rame.

In tutti venne seguita la curva che esprime il ritorno alla norma del numero dei globuli rossi, diminuito dal salasso.

Le conclusioni di queste ricerche, sono completamente negative: non si è constatata alcuna azione ematorigeneratrice del rame, per lo meno alle dosi usate in queste esperienze.

BIBLIOGRAFIA.

1. Masayosi Itizyo. Japanese Journal of medical sciences II Biochemistry, Vol. 11, N. 2, nov. 1935, XII studies of biochemistry of copper, p. 99-113.
2. Shujero Cheba. Japanese Journal of medical sciences. IV Pharmacology, Vol. X, N. 1, june 1937, Abstracts of pharmacological papers published in Japan during 1936, p. 21.
3. Uichiro Sarata. Japanese Journal of medical sciences, Biochemistry, Vol. 11 (1933), 1 study of biochemistry of copper.

Vedi anche i seguenti:

4. v. Linden. Schweiz. med. Wochenschrift (1925), N. 29, pp. 660-662.
5. Stein U. Lewis. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 29, 1174 (1931).
6. Vedi J. Nutrition, 6, 465, (1933).
7. G. Fontes et L. Thiovolle. Bull. Acad. de méd. de Paris, 116, nov. 1936, pp. 314-318.
8. Pugliese. *Fisiologia.* Ed. Hoepli, 1930.

Roma, 1939 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier. C. Frugoni, dir - A Pozzi, resp.

Anno XLVI Roma, 1° Aprile 1939 - XVII Num. 4

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

OSPEDALE POLICLINICO « UMBERTO I » - ROMA.

(V Padiglione).

Primario medico: Prof. T. LUCHERINI.

L'iperostosi frontale interna.

Studio clinico-anatomo-radiologico

Prof. TOMMASO LUCHERINI, primario medico e aggregato clinico.

SOMMARIO: Cenni storici dell'iperostosi frontale interna. — Quadro anatomico, radiografico e clinico. — Confine, posizione, nosologia dell'iperostosi frontale interna ed esposizione delle tre concezioni dominanti. — Teorie etiopatogenetiche. — Rilievi e critiche alle varie teorie. — Casistica personale con iconografia. — Impostazione anatomo-clinica e patogenetica della i. f. i. — Considerazioni critiche scaturite dallo studio dei casi propri ed altrui. — Molteplicità dei fattori patogenetici ed importanza del fattore ipertensione arteriosa generale e dell'ipertensione endocranica consensuale. — Studio encefalografico di un caso di iperostosi frontale interna. — Terapia. — Conclusioni. — Bibliografia.

È questo un argomento di attualità intorno a cui, per quanto si sia cercato recentemente di chiarirne il significato e l'essenza, non è stata detta l'ultima parola.

In passato l'iperostosi frontale interna (i. f. i.) è stata oggetto di riscontro autoptico da parte di anatomo-patologi (Beadles, Thoma, Stroebe, Virchow, Dressler, Greig, Gianturco, Redaelli ecc.), senza però che si sia cercato di inquadrare la sua netta posizione nosografica.

Soltanto dopo che alcuni psichiatri hanno attirato l'attenzione sulla i. f. i., questo argomento è stato affrontato, per quanto non con eccessivo

fervore, mediante altre ricerche che, uscendo dai confini del solo rilievo anatomico, e, approfittando anche del prezioso metodo radiologico, hanno cercato di portare nuova luce.

Ho avuto occasione di osservare vari casi di i. f. i. nel corso di questi due ultimi anni, e lo studio completo di essi sia dal punto di vista clinico-radiologico, sia da quello oculare che liquorale, sia anche in qualche caso dal punto di vista anatomo-patologico, mi ha indotto a cercare di studiare la posizione nosografica ed a tentare di precisare i confini della i. f. i., intorno a cui i dibattiti sono tuttora aperti.

Prima però di entrare nel vivo della questione, mi sia consentito, pur senza fare la storia dettagliata dell'argomento, di esporre brevemente quelle nozioni più indispensabili per l'ulteriore impostazione del problema anatomo-clinico ed etio-patogenetico.

Morgagni, fin dal 1765, all'autopsia di una donna obesa e con segni di virilismo, di anni 75, osservò che la teca cranica era assai ispessita, e che nella faccia interna della regione frontale si notavano delle formazioni tuberose ossificate, mentre la dura madre aderiva al tavolato interno.

Giustamente Pende, in una sua recente pubblicazione, rievocando tale sindrome, ha proposto di chiamarla: « endocraniosi iperostosica del Morgagni », in considerazione che quest'autore aveva precisamente osservato che *tutto* il cranio era ispessito, a differenza invece di quel processo circoscritto del cranio che suole propriamente chiamarsi col nome di i. f. i.

Il quadro anatomo-patologico, già ben descritto da Morel e da altri autori, e che s'intende riferibile a tale processo, consiste in un'iperostosi disposta in maniera simmetrica sulla faccia interna del frontale, ai lati della grande falce del cervello, iniziantesi al di sopra della volta orbitaria e diffondentesi all'indietro a guisa di ventaglio sotto forma di nodosità ossee, che si susseguono con ondulazioni o festoni, sporgenti nella cavità cranica, e degradanti progressivamente di spessore sino ad arrivare bilateralmente al solco della meningea media.

Tale quadro può presentarsi naturalmente di varia estensione ed entità, nel senso che può essere più o meno sviluppato sino a rivestire il più delle volte completamente la superficie interna della squama del frontale nei due lati. Lo spessore di tale processo osteofitario può raggiungere anche i 2 cm.

La diploe, sempre in tale regione, può spesso essere aumentata di spessore, mentre il tavolato esterno risulta normale. La dura madre nella regione frontale, e precisamente a livello della zona iperostosica, si salda e si fonde con i rilievi mammellonati.

In genere il restante del cranio, secondo la maggior parte degli autori, può essere normale, mentre in qualche caso esso può presentare un ispessimento più o meno uniforme della teca.

Riguardo poi al quadro istologico, Dressler, pur non avendo mai potuto rilevare dei veri osteoblasti, ha notato che le fibre della dura madre si ispessivano alla superficie e che poi tali fibre omogeneizzandosi passavano allo stato di lamelle ossee.

Redaelli ha rilevato solo in qualche zona la presenza di osteoblasti a livello delle lacune ossee midollari, mentre non ha osservato alcun rilievo abnorme e nessuna particolare alterazione a livello della regione iperostosica, che potesse essere inserita in uno dei tanti svariati quadri legati a processi ben conosciuti delle ossa del cranio.

Raso, in un suo recente accurato contributo allo studio anatomo-patologico dell'i. f. i., rileva che il reperto istologico è variabile a seconda dell'epoca in cui venne praticato l'esame. Quando il processo cioè è in attività si nota, secondo l'autore, uno sviluppo intenso di connettivo fibroso nello spessore dell'osso frontale seguito da formazione di osteoblasti; in un secondo momento, quando il processo non è più attivo, si manifestano fatti di riassorbimento osseo propri della vecchiaia.

Il quadro radiologico dell'i. f. i, che in questi ultimi tempi ha portato alla identificazione in « vivo » di questo caratteristico processo della faccia interna del frontale, consiste in una ondeggiante proliferazione ossea o, come la chiama Bertolotti, in una verrucosità della vitrea dell'osso frontale ben visibile specie nelle proiezioni latero-laterali e disposta simmetricamente a ventaglio ai lati del seno longitudinale superiore sino al solco della meningea media o della sutura coronaria.

Tale verrucosità, a seconda dei casi, è, come ho detto, variabile sia nella estensione che nell'entità e grado, mentre qualche rara volta può essere accompagnata da un ispessimento, più o meno uniforme e diffuso della teca cranica.

L'i. f. i. è un reperto non più raro specie dopo l'uso dell'indagine Röntgen. Essa, per quanto sembra costituire un processo rilevabile nell'età avanzata e nella vecchiaia, pur tuttavia da qualche autore è stata riscontrata, in maniera però assai più rara, anche in soggetti di giovane età (Morel, Greig, etc.).

Quanto al sesso è noto che l'i. f. i. colpisce in genere il sesso femminile, ed in questo son tutti d'accordo. Dirò, per citare qualche A., che su 122 casi osservati da Henschen soltanto 2 riguardavano il sesso maschile. Dressler, in base alla sua statistica, fa rilevare che il 90,14 % dei casi osservati avevano colpito il sesso femminile, mentre soltanto il 9,86 % riguardavano il sesso maschile.

*
* *

Veniamo ora a parlare del *significato e della posizione nosologica* dell'iperostosi interna del frontale; ed a tal proposito ritengo opportuno, sia per ragioni di brevità, e sopratutto per maggior chiarezza e semplificazione, di dividere in tre gruppi le concezioni dei vari autori intorno a questo dibattuto argomento:

I Gruppo. Autori che ritengono che tale malattia sia sulla soglia limite dello stato fisiologico; a questo gruppo appartiene la maggioranza degli A.A., fra i quali Henschen, il quale riferisce di aver trovato, suffragato da reperto anatomico, tale processo nel 40 % delle donne oltre i 47 anni. Egli, pur non negando all'i. f. i. una probabile origine dispituitarica, ritiene che fra tale processo e la osteofitosi endocranica che può ritrovarsi durante la gravidanza, esiste una possibile correlazione. In ogni modo Henschen ritiene che questi due processi non sono, dal punto di vista clinico, da considerarsi patologici.

Recentemente Raso, su 13 casi di i. f. i., conferma la maggior frequenza nel sesso femminile, senza la esistenza di un'associazione col virilismo. In nessuno dei casi esaminati, all'infuori di un soggetto con obesità, ha trovato segni manifesti di disturbi ipofisari e di altre ghiandole a secrezione interna.

II Gruppo. Autori che localizzano l'i.f.i. all'esclusiva regione interna del frontale (donde la denominazione), come Greig, ma come particolarmente Stewart e Morel, al nome dei quali ultimi è stata, da parte di autori stranieri, intitolata precisamente la sindrome in parola (sindrome di Stewart-Morel). Ebbene, questi autori localizzano alla sola regione frontale il processo osteofitosico, senza il rilievo di fatti infiammatori a carico della dura, della diploe e delle cavità pneumatiche del cranio.

Inoltre, i due ultimi autori affermano la costante esistenza dell'associazione dell'i.f.i. con sindromi ipofisarie: adiposità, virilismo, acromegalia; con disturbi psichici consistenti in irritabilità, amnesia, stati demenziali; con disturbi visivi ecc.

Stewart e Morel poi hanno confermato di aver ritrovato in casi di i.f.i. ora lesioni anatomiche delle ghiandole a secrezione interna sotto forma di alterazioni atrofiche o ipertrofiche (tiroide, ovaia etc.), ora perfino tumori dell'ipofisi.

III Gruppo. In tale gruppo rientra la concezione di Pende, secondo cui l'i.f.i. dovrebbe essere posta nel vasto e complesso campo dell'endocraniosi iperostosica e delle endocraniti osteoplastiche diffuse e dovrebbe essere considerata: « una osteosi distrofica la quale sorge in pazienti in cui, con o senza fattori infettivi sinusitici, insorgono alterazioni funzionali della regione neuro-ipofisaria ». A tale proposito è recente un fecondo dibattito fra Pende e Bertolotti, il quale ultimo, dissentendo dalla concezione unicista del Pende, ritiene che l'i.f.i. sia da considerarsi come un'alterazione scheletrica di origine endocrina conseguente alla menopausa e quindi nel limite dello stato fisiologico. Bertolotti afferma inoltre che non è possibile per il momento stabilire se l'i.f.i. possa eventualmente essere la conseguenza « di una lesione del cervello vegetativo e cioè dell'infundibolo e del 3° ventricolo ».

Questo autore in un recente lavoro sull'argomento coglie l'occasione per tentare di dividere alcune sindromi morbose coordinate da una speciale alterazione dell'endocranio in due gruppi, comprendendo in uno: il tipo iperostosico e nell'altro la disostosi porotica lacunare. A tal proposito Bertolotti ribadisce il suo concetto della disfunzione del sistema tuberiano ipofisario secondaria a flogosi sinusale con reazione di adiacenza (processo di pansinusite cronico, associato a fattori trofoneurotici di origine simpatica).

In questo III gruppo rientra pure il caso recentissimo descritto da Negri in cui sono state da questo A. rilevate note radiografiche di alterazioni craniche diffuse (teca uniformemente ispessita con festonatura della regione frontale interna), associate a note cliniche di adiposità e virilismo.

L'autore, dal complesso dei rilievi sintomatici osservati, in accordo con altri A.A., ritiene che debba attribuirsi alla sindrome del Morgagni un'impronta etio-patogenetica predominante di natura ipofisaria.

Negri ha escluso, nel caso descritto, l'esistenza di processi infiammatori a carico dei seni pericranici, ammettendo, come ripeto, un rapporto fra ipofisi e processo iperostosico.

Pende, nel suo lavoro, ha affermato che, dal punto di vista radiografico la teca cranica nell'endocraniosi iperostosica è ispessita in maniera più o meno diffusa, ma sopratutto nelle regioni della base e particolarmente nella regione sellare, con alterazione di forma e di struttura di questa (allargamento e restringimento o deformazione dell'introitus sellare). Dal punto di vista clinico poi Pende ha trovato nei pazienti di endocraniosi, a seconda

del tipo della lesione ipofisaria, ora sintomi di ipopituitarismo (obesità, diabete insipido, amenorrea) ora segni di iperpituitarismo (acromegalia, eccessi staturali, ipertensione arteriosa con adiposità, ecc.).

S. Moore (1936) su ventimila crani esaminati conclude che vi sono *tre tipi di iperostosi*: 1) *nubecola frontale;* 2) *iperostosi cranica diffusa;* 3) *iperostosi fronto-parietale. Le iperostosi sono poi di due forme: una coinvolge l'osso compatto del tavolato interno; l'altra, la diploe senza alterazione della compatta. Sono alterazioni simmetriche e possono coesistere nello stesso individuo. L'iperostosi varia di spessore da un centimetro in su; essa non oltrepassa la sutura coronaria. Esternamente non appaiono alterazioni craniche.*

Moore fa la seguente distinzione:

Nubecola frontale: area triangolare od ovoide di addensamento e ispessimento nella squama frontale con larga base nel piano sagittale. Processo limitato alla sola diploe.

Iperostosi cranica diffusa: addensamento generale della volta cranica. Le impronte digitate sono poco visibili; i solchi vascolari sono approfonditi, i seni venosi sono più evidenti che nel normale.

Iperostosi fronto-parietale: è anch'essa diploica e radiologicamente l'aspetto è uguale a quello della nuvola frontale e cranica diffusa. Addensamento massimo nei punti centrali della squama dell'osso frontale e delle ossa parietali, in modo che appaiono due solchi corrispondenti alla sutura coronaria e a quella sagittale. In quattro casi su settantadue d'iperostosi frontale interna vi era calcificazione della falce del cervello.

La *sintomatologia clinica* secondo Moore è la seguente:

Cefalea localizzata per lo più nella regione frontale; obesità o tendenza all'obesità a tipo rizomelico, facile stanchezza e debolezza muscolare; nervosismo con tendenza alla malinconia e depressione; nebulosità della vista e diplopia occasionale; attacchi epilettiformi; affievolimento della memoria; torpore mentale nei casi lievi, fino alla demenza nei casi gravi; disturbi dell'equilibrio e dell'andatura; debolezza del facciale; lieve difficoltà di linguaggio di tipo motorio; in un caso perdita dell'odorato; nevralgia del trigemino; disturbi dell'udito. Debolezza delle estremità; emiplegia; qualche volta emiparesi; insufficienza neuro-muscolare. Nelle donne sviluppo dei peli sul mento, meno sul labbro superiore.

Rispetto al sesso su 660 scheletri che più si prestavano allo studio, l'iperostosi è stata da Moore riscontrata su 225 donne e 4 maschi con una frequenza nelle donne del 98 per cento. Finora non sono stati accertati fattori razziali, nè familiari. In alcuni si avevano disturbi simili a quelli da pellagra e da beri-beri. In alcuni altri disturbi tiroidei. In tre casi d'iperostosi cranica diffusa si associava acromegalia.

Anche recentemente Rademaker e Leiden (1938), su cinque casi osservati, hanno notato che in uno l'i.f.i. era accompagnata da psicosi (tendenza al suicidio, negativismo, mutismo, catalessia), mentre negli altri quattro esistevano pure sintomi psichici, ma meno intensi (specie indebolimento della memoria). In tre malati di questi vi era obesità e intenso sviluppo di peli al mento ed al labbro, disturbi motori e dell'equilibrio, alterazione della vista; in uno esistevano fenomeni acromegalici, polifagia, mentre due presentavano disturbi del sonno.

I suddetti autori riferiscono ancora che in un caso operato si ebbe notevole miglioramento.

*
* *

Dopo l'esposizione delle tre concezioni dominanti e dei relativi dibattiti intorno al problema dell'i.f.i. è opportuno dire che questa deve essere ben distinta dalle così dette endocraniosi, caratterizzate o dall'esistenza di processi iperostosici diffusi, o dalla presenza di processi porotici lacunari, e che essa è invece limitata elettivamente alla sola regione del frontale ed è di riscontro non infrequente.

Aggiungerò, come vedremo, che l'i.f.i. qualche volta è asintomatica, ovvero è accompagnata da scarsissima o incerta sintomatologia clinica e non offre troppe difficoltà nella identificazione radiologica, e nella differenziazione diagnostico-iconografica con altre malattie delle ossa craniche, siano esse di tipo infettivo-infiammatorio, ovvero siano esse di tipo degenerativo-distrofico. Per tali ragioni e per brevità ritengo inutile quindi che io faccia in proposito delle disquisizioni diagnostico-differenziali.

Potrà invece interessare un breve accenno intorno alle molteplici *teorie etio-patogenetiche* emesse a proposito dell'i.f.i., teorie che però più o meno si allontanano dal concetto e dai fondamenti anatomi-clinici di questo particolare processo morboso, essendo state proposte dai singoli AA. attraverso vari periodi di tempo ed attraverso i vari personali punti di vista.

Secondo infatti alcuni autori (Bonnamour e Jamin; Policard; Knagg) l'i.f.i. sarebbe dovuta a un processo di periostite ossificante locale tipo Paget.

Secondo Greig e Moore l'i.f.i. sarebbe invece secondaria a turbe del ricambio calcareo.

Molti autori dànno poi grande importanza al fattore atrofia cerebrale sia generale che locale dei lobi frontali nello svolgimento evolutivo della i.f.i. Tale fattore è stato invocato in considerazione che questo processo, a parte i rari casi descritti in età giovanile, si ha il più delle volte nell'età avanzata, in cui l'atrofia cerebrale è in genere fisiologica ed insorge a seguito di processi involutivi o vascolari (arteriosclerosi del cervello).

Anche la frequenza dell'i.f.i. nel sesso femminile potrebbe, secondo qualche autore, essere un motivo che verrebbe a giustificare il fattore atrofia cerebrale, in quanto nella donna tale atrofia sembrerebbe più precoce e più marcata che nell'uomo (Marchand).

Non mi dilungo nello spiegare particolarmente le ragioni svariate con le quali, secondo alcuni autori, l'atrofia cerebrale dovrebbe provocare l'osteofitosi interna della regione frontale. Dirò soltanto che, secondo Loeschke, l'i.f.i. sarebbe dovuta a modificazione della tensione endocranica e allo spostamento che l'encefalo è costretto a subire nella posizione supina del paziente e quindi all'allontanamento dei lobi frontali dalla faccia interna della regione frontale.

Tale modificazione della tensione endocranica provocherebbe uno stimolo a livello della dura madre più o meno stirata, determinando alterazioni epidurali di circolo, seguite da un'attività osteogenetica dello strato più esterno della dura stessa.

Secondo Morel invece le verrucosità dell'i.f.i. sarebbero provocate dall'adesione della dura madre alla superficie interna del frontale e alla trazione su di essa secondo le linee di forza.

Tale teoria è contraddetta da Raso il quale, nelle sue osservazioni, ha rilevato che la dura madre aderisce al tavolato interno in quasi tutti i vecchi,

negando quindi ogni speciale importanza all'adesione di essa alla faccia interna del frontale, come vuole Morel.

Altra teoria è quella enunciata da Thoma a proposito delle cosiddette « iperostosi cianotiche », nel senso che l'osteofitosi verrucose della teca cranica sarebbero determinate da disturbi circolatori generali o locali (localizzazione frontale dell'iperostosi cianotica di Thoma).

Abbiamo anche accennato alla teoria infiammatoria legata agli studi di Bertolotti, il quale, pur affermando che la interpretazione patogenetica non è facile, nè può essere ricondotta ad un unico fattore, tuttavia asserisce che esistono fatti clinici indiscutibili i quali deporrebbero per un'origine infettivo-infiammatoria sinusale; ma ritiene anche non improbabile che la stasi venosa e il trauma possono giocare un ruolo d'importanza nel determinismo patogenetico.

La teoria endocrina infine è quella che ha avuto ed ha molti sostenitori, fra i quali Henschen, il quale ritiene che l'i. f. i. sia dovuta ad alterazioni delle ghiandole sessuali nel periodo della menopausa e ad alterazioni della ipofisi; e ciò non tanto sulla base di reperti anatomo-patologici, quanto su analogie cliniche con alcune forme di acromegalia. A tal proposito è opportuno ricordare, come ho già detto, che Pende, con concetto unicista, considera l'i. f. i. una osteosi distrofica, la quale si sviluppa in pazienti in cui vengono a determinarsi alterazioni funzionali della regione neuro-ipofisaria.

Occorre appena ripetere che tutte queste teorie sono state enunciate sulla scorta di casi, la cui fisionomia anatomo-clinica era sotto diversi punti di vista interpretata. Certo è che accordo fra i vari autori non esiste; e ancor recentemente Schachther-Nancy, pur riconoscendo che nosograficamente la sindrome fondamentale consiste nell'iperostosi cranica, nel virilismo ed obesità, tuttavia indica come poco convincenti le varie ipotesi prospettate sulla patogenesi.

Non mi pare inutile che io faccia a tal proposito qualche considerazione per dimostrare come le ipotesi etio-patogenetiche sull'i. f. i. siano precisamente ancora incerte e possano prestarsi a discussione.

Sull'esistenza infatti dell'associazione dell'i. f. i. (localizzata esclusivamente alla regione frontale) con una sindrome ipofisaria (adiposità, virilismo, ecc.) ammessa da Morel e Stewart, basterà dire che molti altri autori, anche recentemente, hanno descritto l'i. f. i. in casi nei quali il processo iperostosico frontale non era menomamente consociato con sintomi di alterazioni funzionali ipofisarie.

Ora nessuno nega l'importanza dei casi descritti dai due suddetti autori e l'esistenza di eventuali loro rapporti con sindromi ipofisarie; ma come si può con sicurezza riconoscere un diretto rapporto di interdipendenza e di correlazione fra tali sindromi e l'esistenza dell'i. f. i.?

Si sa che questo processo è meno frequente di quanto si riteneva, specie dopo che l'indagine Röntgen ha permesso con facilità in « vivo » la identificazione iconografica di esso.

Perchè non potrebbe pensarsi ad un'associazione assolutamente indipendente da alterazioni funzionali e anatomiche dell'ipofisi, tanto più che l'i. f. i., almeno secondo l'opinione dei più, si ritrova in genere in soggetti nel periodo della menopausa ed in età più o meno avanzata, quando precisamente possono insorgere disturbi psichici ed endocrinopatici, più o meno attenuati, da mettersi in rapporto con l'età avanzata stessa, e legati quindi alle

alterazioni vascolari e alle involuzioni fisiologiche delle ghiandole a secrezione interna?

Certo è che poche volte in verità l'opinione di Stewart e di Morel è stata convalidata.

D'altronde è noto che in casi di lesioni ipofisarie e neuro-ipofisarie le più svariate, i controlli radiografici eseguiti sul cranio non mostrano che in via assolutamente eccezionale l'esistenza della i. f. i., mentre invece frequenti in tali casi appaiono (a differenza dei casi di i. f. i.) le alterazioni morfologiche del profilo sellare e degli elementi della base del cranio e dei seni pericranici.

Io stesso, come poi dirò in seguito, nei miei 11 casi di i. f. i. non ho rilevato, attraverso l'osservazione prolungata ed accurata di essi, la coesistenza di sindromi ipofisarie più o meno manifeste.

Quanto poi al rilievo di processi infiammatori a carico delle cavità pneumatiche del cranio legati, secondo alcuni AA., all'insorgenza secondaria della i. f. i., dirò solo che nessun accordo esiste. Alla concezione di Bertolotti e di altri autori (Nuvoli, Nicotra), anche se posta non in via assoluta e con ogni riserva, si oppongono insieme alle altre, le opinioni degli stessi autori Stewart e Morel che localizzano alla sola regione frontale il processo osteofitosico, senza ammettere l'esistenza di alcun fatto infiammatorio pericranico o pansinusale.

Contro tale concetto infettivo-infiammatorio si schiera anche Pende, il quale con criterio, come ho detto, unicista, allarga i confini del problema e considera tale processo, a differenza della così detta endocranite od osteite iperplastica infiammatoria, un'osteosi distrofica associata ad alterazioni della teca cranica e della regione sellare e sfenoidale, tanto da chimarla: « endocraniosi diffusa iperostosica del Morgagni ».

L'inclusione però dell'i. f. i. fra le sindromi endocraniotiche nel senso di Pende non appare giustificata, non tanto per la circoscrizione alla sola regione frontale del processo iperostosico, quanto per l'assenza, nella maggior parte dei casi descritti, di ogni sindrome ipofisaria, e per la inesistenza di alterazioni ossee della calotta cranica e della base (in particolare della regione sellare e sfenoidale).

Come si vede, ancora molta incertezza regna nei riguardi dell'etio-patogenesi dell'i. f. i. e molte teorie si contendono il campo. Anzi è opportuno ripetere che per qualche autore tale malattia non rappresenta un vero e proprio stato morboso ed è sulla soglia limite degli stati fisiologici. Quest'ultima ipotesi però non mi sembra accettabile; e credo opportuno affermare che è pericoloso ogni estremismo dottrinario sia in difetto che in eccesso.

È vero che per disostosi craniche oggi si intendono quelle alterazioni del tessuto osseo non determinate da cause neoplastiche od infiammatorie, consistenti sia in fenomeni di apposizione ossea (iperostosi, osteo-sclerosi), sia in fenomeni di riassorbimento osseo (atrofia), che possono sussistere isolati o variamente combinati fra loro; è vero a sua volta che l'iperostosi frontale interna, come abbiamo visto, consiste in un processo di osteofitosi più o meno diffuso e simmetrico della faccia interna della regione frontale; ma possiamo con sicurezza questo processo includerlo nel capitolo delle cranio-disostosi o delle osteosi distrofiche solo per l'esistenza della osteofitosi locale che lo caratterizza, quando poi esso, il più delle volte, non è accompagnato da alcuna particolare sindrome clinica, e rimane localizzato alla sola faccia interna del frontale senza sconfinare dal solco della meningea media?

Come si può con certezza affermare l'esistenza di rapporti fra i.f.i. e alterazioni funzionali od anatomiche dell'ipofisi, quando in moltissimi casi descritti da vari autori tale processo non è stato trovato associato a sindromi cliniche ipofisarie e (nei casi da me studiati autopticamente) ad alterazioni anatomiche di questa ghiandola?

È vero che molta oscurità permane tuttora nello studio delle affezioni dello scheletro e del cranio in particolare, legate a presunte alterazioni endocrine.

Si potrebbe pensare per « incidens » che le cellule eosinofile del lobo anteriore dell'ipofisi avendo una influenza elettiva sull'attività proliferativa cellulare, che si traduce in un acceleramento della crescita delle ossa specie del cranio e delle estremità a spese della ossificazione endocondrale (ossa lunghe) e periostea (ossa della volta del cranio e faccia), possano favorire la formazione dell'i.f.i. Ma tale ipotesi, favorevole per coloro che ammettono rapporti di correlazione fra i.f.i. ed ipofisi quale valore di documentazione può avere?

A tale proposito sono recenti le osservazioni di G. Coryn (Presse Méd. n. 32 e segg., 1937), il quale, forse con eccessivo assolutismo, ritiene che le affezioni endocrine dello scheletro sono sempre generalizzate a tutte le ossa, e che le alterazioni mono od oligo-osteotiche non rientrano nel campo delle endocrinopatie.

Pur non essendo facile, come si vede, fissare i confini della i.f.i., tuttavia ritengo che questa, pur senza essere compresa nel capitolo delle « craniodisostosi o dell'endocraniosi circostritte », debba però avere un posto nosologico a sè per i suoi caratteristici aspetti anatomo-clinico-radiologici.

Come si può infatti negare a tale processo una particolare impronta morbosa, quando il più delle volte è accompagnato da segni clinici speciali (ipertensione arteriosa con cefalea frontale, vertigini, ronzii, ecc.); e quando è caratterizzato dalla sua frequenza nel sesso femminile e nella maggior parte dei casi è rilevabile nel periodo della menopausa, o in epoca più avanzata di età?

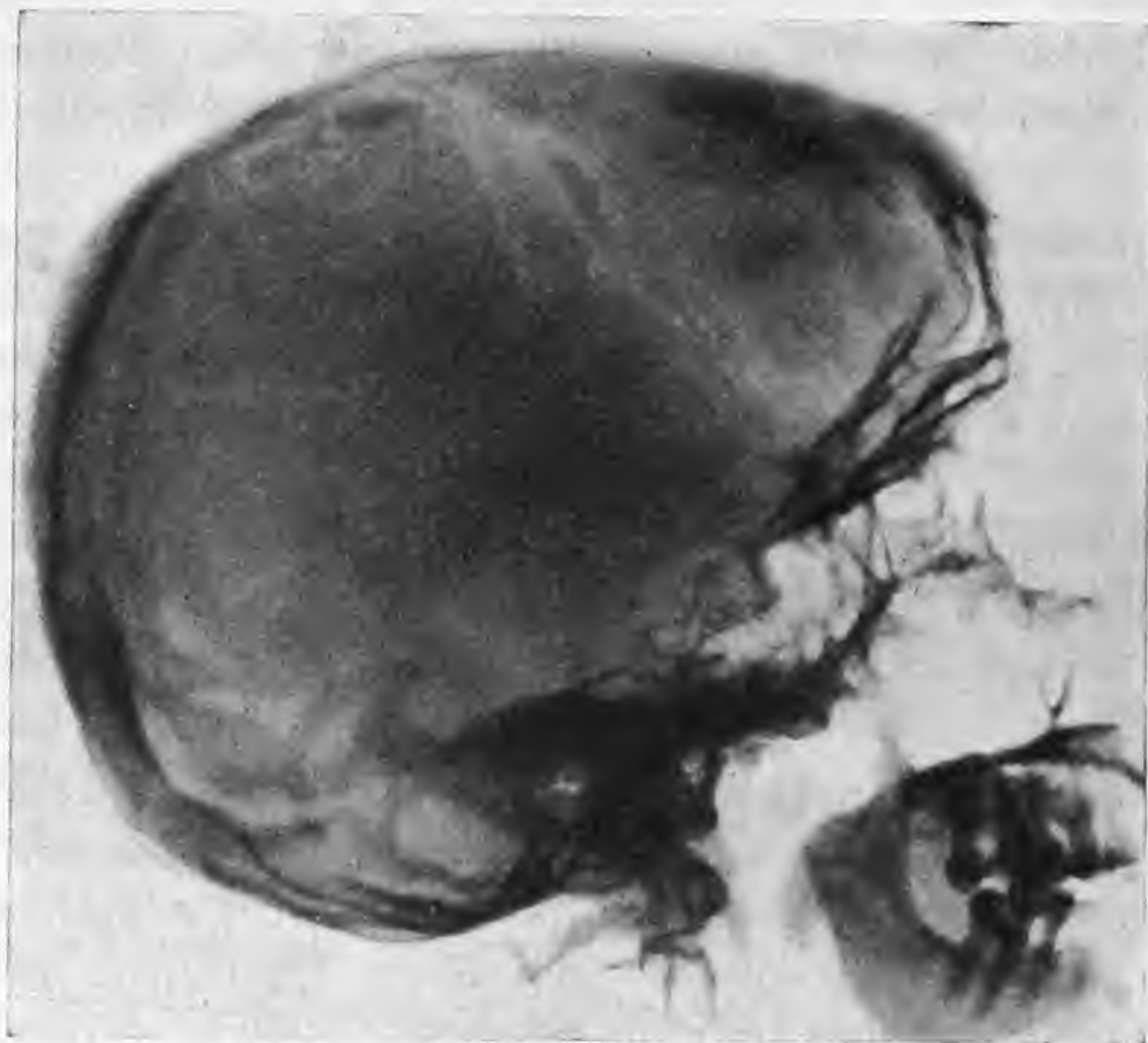
*
* *

Ho avuto occasione di raccogliere 11 casi di i.f.i. occorsi alla mia osservazione e, per portare un contributo allo studio di questo argomento, ho voluto sottoporre questi casi a ricerche ed a osservazioni prolungate ed accurate.

I casi sono stati studiati sotto i principali punti di vista: ossia quello radiologico, quello clinico, oculare, liquorale, sinusale ed anatomico.

Ritenendo poi utile, come consiglia Bertolotti, di avvicinare lo studio anatomico a quello Röntgen del cranio « a secco », ho potuto osservare anatomo-radiologicamente il cranio a secco di tre casi fra gli 11 da me studiati. Solo attraverso questo completo programma di lavoro, mai così armonicamente svolto prima da altri, si poteva affrontare con vantaggiosa utilità, lo studio di questo delicato argomento. Le indagini oftalmoscopiche e sinusali sono state fatte dai singoli specialisti dell'ospedale.

Passo alla breve esposizione dei casi:

CASO I. — Maria B., di anni 66. Una gravidanza a termine; un aborto al terzo mese. Padre morto di tubercolosi polmonare. All'età di 57 anni le venne diagnosticato diabete mellito. Entra all'ospedale con i segni di un tumore maligno diffuso alla cavità addominale di origine genitale. Durante la degenza in ospedale non ha mai avuto glicosuria. Glicemia 1,42 ‰; reazione Wassermann negativa; pressione arteriosa $\frac{\text{Mx. } 180}{\text{Mn. } 100}$ (R. R.). Esame del liquido cefalorachidiano negativo. Pressione del liquor: 40 cm. di acqua al Claude, a malato seduto. *Calcemia*: mmgrm. 105 ‰. L'indagine radiografica del cranio nelle proiezioni latero-laterali mette in evidenza, localizzata alla regione frontale interna, un'osteofitosi di aspetto verrucoso che si diparte dalla fosse orbitaria e, degradando, arriva sin quasi al solco della meningea media. Tale processo, nella proiezione fronto-occipitale, appare disposto simmetricamente, a ventaglio, in due parti occupanti le due

RADIOGRAMMA 1.

CASO I. — Notasi una osteofitosi di aspetto verrucoso nella regione frontale, e che degradando arriva sin quasi al solco della meningea media.

bozze frontali, divise dalla linea mediana. (*Vedi radiog. N.* 1). La paziente decedette il 26 dicembre 1937 in seguito a tumore maligno addominale. L'autopsia fece rilevare i segni di una carcinosi peritoneale diffusa. A carico del cranio il seguente reperto:

« La calotta cranica si apre con facilità e la dura madre si stacca normalmente; la falce appare di aspetto normale.

La faccia interna della regione frontale è di aspetto verrucoso con nodosità ossee situate lateralmente alla linea mediana, ondeggianti, susseguentisi, che arrivano sino a 1 centimetro dal solco della meningea media, bilateralmente, diminuendo gradualmente di spessore e di intensità andando dalla fossa orbitaria verso l'alto e l'indietro.

Tale zona di verrucosità ossea va diminuendo ancora verso l'alto non solo di spessore, ma va perdendo la sua consistenza e struttura ossea sino a ridursi a una fine sfoglia pergamenacea bianca lucente, che si stacca con difficoltà dal tavolato interno sino a lacerarsi. (*Vedi fotografia d'insieme N.* 2; *e di dettaglio N.* 3). Il cervello si stacca bene dalla dura ed appare ovunque sia alla superficie che a mezzo dei tagli frontali normale.

Ho esaminato anche con più tagli trasversali e frontali i seni frontali i quali macroscopicamente apparivano di aspetto e forma assolutamente normale. Ho praticato radiografie a secco delle regioni dei seni frontali, senza rilevare alcunchè di abnorme.

(*Vedi radiog. N.* 4-5). La sella turcica, macroscopicamente era di grandezza e aspetto normale con la lamina quadrilatera ribattuta alquanto in avanti ed atrofica. L'ipofisi macroscopicamente ed istologicamente non ha fatto rilevare alcunchè di abnorme. *L'esame*

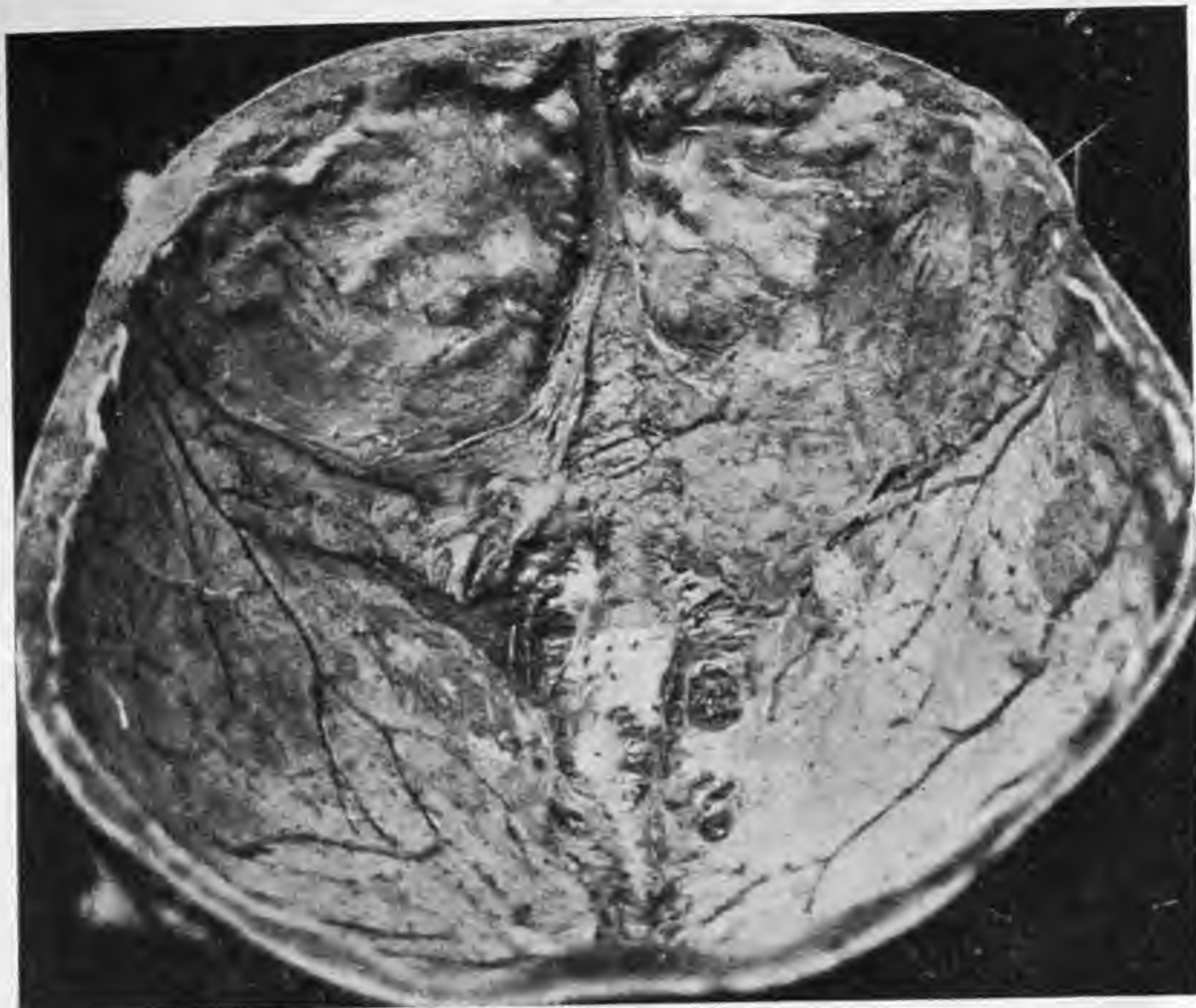



Fig. 2.

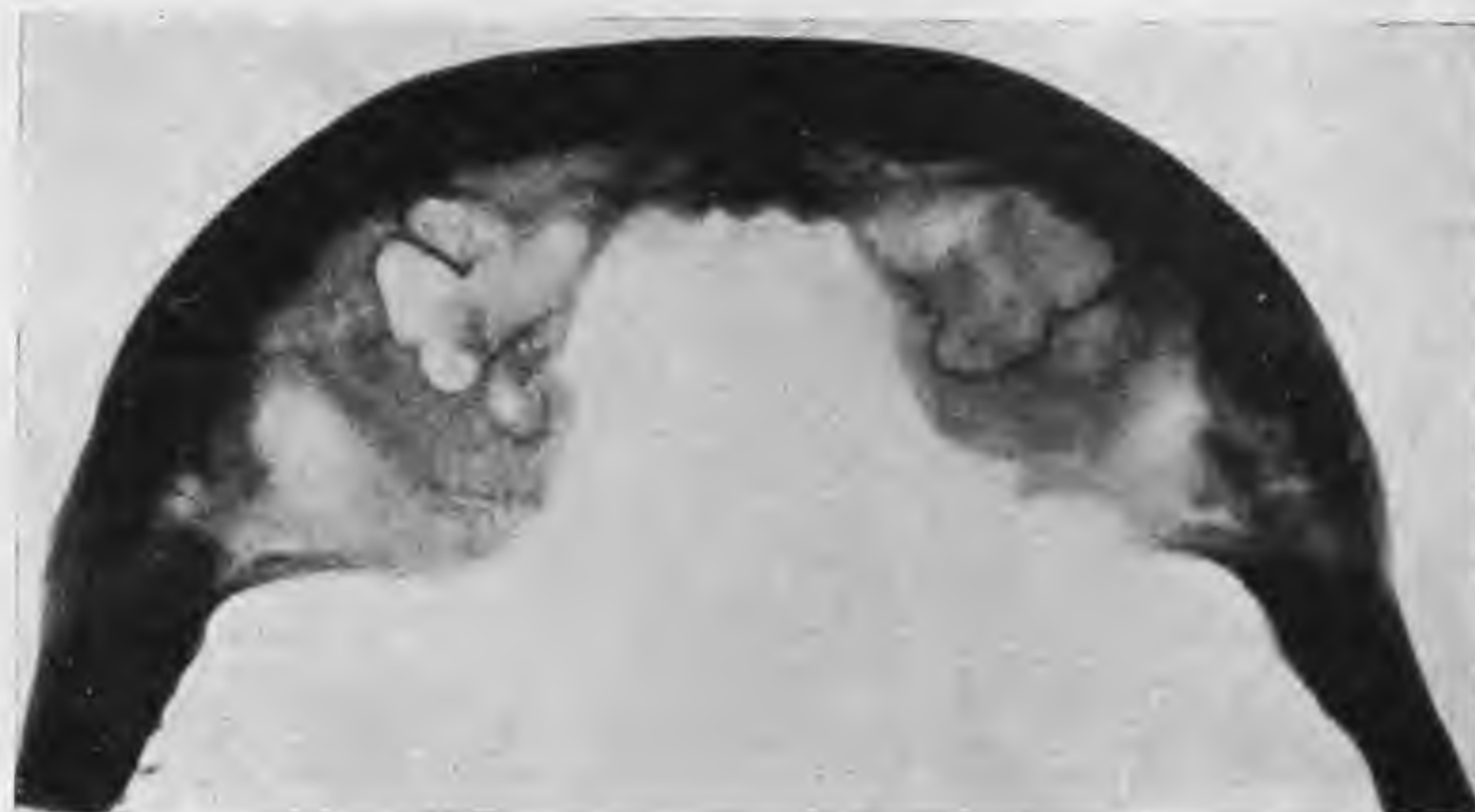
Caso I — Fotografia d'insieme della calotta asportata.

radiologico « a secco » della regione frontale dall'alto al basso mostra, come si vede dai radiogrammi (*N.* 4-5) che nella superficie interna di tale regione sporgono delle nodosità ossee ondeggianti e degradanti di spessore, disposte simmetricamente nelle bozze frontali

Fig. 3.

Caso I. — Fotografia di dettaglio della regione frontale.

ai lati del solco mediano. Al di dietro del solco della meningea media di destra si nota una imagine rotondeggiante intensamente calcifica e riferibile ad una produzione osteofitaria isolata, ben visibile anche nelle fotografie. (*Vedi radiog. d'insieme N.* 6 *e di det-*

RADIOGRAFIA 4.
CASO I. — Radiogramma « a secco » della regione dei seni frontali in sezione orizzontale.

RADIOGRAFIA 5.
CASO I. — Radiogramma « a secco » dei seni frontali tagliati trasversalmente ed esaminati dall'alto al basso.

Rad. 6. Rad. 7.

RADIOGRAFIA 6.
CASO I. — Radiografia « a secco » d'insieme della calotta cranica asportata, fatta dall'alto al basso. Notasi una immagine rotondeggiante assai intensamente calcificata situata dietro il solco della meningea media a D. ed isolata dalle ondulazioni verrucose della regione frontale.

RADIOGRAFIA 7.
CASO I. — Radiografia « a secco » di dettaglio della calotta cranica asportata.

taglio N. 7). Mostro anche i *radiogrammi « a secco »* della calotta fatti in proiezione latero-laterale e nei quali si rilevano le ondulanti verrucosità ossee nella regione frontale. (*Vedi rad. N.* 8-9).

RADIOGRAFIA 8.
CASO I. — Radiografia latero-laterale « a secco » della calotta cranica.

RADIOGRAFIA 9.
CASO I. — Radiografia latero-laterale « a secco » della calotta cranica. Si vede anche (indicata dalla freccia) la piccola zona calcifica isolata dietro il solco della meningea media, e che è meglio visibile nella precedente proiezione frontale.

MICROFOTOGRAFIA 10 (d'insieme). CASO I. — Oc. 4; Obb. 3; Koriska.

L'esame istologico di un frammento di dura madre staccato nel punto in cui questa si attaccava quasi aderendo alla verrucosità ossea frontale, ha fatto rilevare la caratte-

ristica struttura di una serie di strati di grosse fibre collagene alternantisi in direzioni ortogonali. Nessun segno di flogosi nè in atto nè pregressa. Nella zona sotto-endoteliale qualche granulo rotondeggiante di natura minerale. In qualche tratto la colorazione con l'ematossilina mostra i segni di una infiltrazione calcarea diffusa. Nei preparati si notano anche dei fibroblasti. (*Vedi micro-fotografie N.* 10 *e N.* 11).

MICROFOTOGRAFIA DI DETTAGLIO 11. (CASO I).

CASO II. — Maria D. P., di anni 68. Eredità ipertensiva. Padre cardiopatico a 60 anni; madre morta per ictus a 62 anni. Ha avuto 16 gravidanze con 12 figli viventi e sani. Da più di un anno accusa vertigini ed una cefalea ostinata mattutina; inoltre si lagna pure di un dolore alla regione precordiale.

RADIOGRAMMA 12. (CASO II).

(Le produzioni osteofitarie della regione frontale hanno il caratteristico aspetto del fumo che esce da una vaporiera in corsa).

Es. obbiettivo: modico ingrandimento del cuore, specie nella sua regione sinistra. Toni netti. Rinforzo del secondo tono aortico. Nulla a carico degli altri organi e sistemi. Reazione Wassermann negativa. Pressione arteriosa $\frac{\text{Mx. } 180}{\text{Mn. } 90}$ (R. R.). *Calcemia:*

mmgrm. 95 ‰. *Radiografia del cranio*: nella proiezione latero-laterale destra si osserva un'iperostosi limitata alla regione frontale, di aspetto nubecolare, iperostosi che si diparte dalla porzione più inferiore della regione frontale e si diffonde in alto allargandosi a pinnacolo e degradando di intensità arriva fino al solco della meningea media. (*Vedi radiog. N.* 12).

Il restante della teca cranica è normale. Sella turcica piccola, con leggera ossificazione dei legamenti clino-petrosi. Calcificazione della ghiandola pineale. Reticolo diploico ben visibile a livello della volta parietale.

Nella proiezione frontale è visibile l'aspetto mammellonato della regione frontale con

RADIOGRAMMA 13. (CASO II).

disposizione simmetrica « a ventaglio » nelle due bozze. (*V. radiografia N.* 13). Non si è potuta praticare la puntura lombare.

Esame oftalmoscopico, eseguito dal prof. Leonardi: pallore temporale della papilla sinistra con vasi sottili; campo visivo lievemente ristretto per il bianco ed i colori; visus a sinistra 6/10, a destra 10/10.

A destra il fondo è normale.

Diagnosi: incipiente atrofia del nervo ottico sinistro. La paziente ha fatto cure antiluetiche.

CASO III. — Maria V., di anni 47. Otto gravidanze, di cui tre abortive. Eredità ipertensiva. Padre morto a 53 anni per ictus apoplettico. Madre morta a 35 anni per cardiopatia. Malaria 10 anni fa. Da due anni parestesie periodiche alle dita della mano D.; affanno ad ogni sforzo, capogiri, vampate di calore e modica cefalea. Dalla stessa epoca si lagna di senso di peso alla regione sopra-orbitaria.

Esame obbiettivo: negativo l'esame degli organi interni e del sistema nervoso. La cranio-pressione e la cranio percussione nella regione frontale provoca dolore lieve.

Sul restante del cranio tale manovra è negativa.

Esame oftalmoscopico negativo. Campo visivo normale. Acuità visiva di 10/10 O. O. Esame dei seni frontali con la transilluminazione: negativo. Pressione arteriosa
Mx. 190
——— (R. R.). Azotemia 0,27 ‰.
Mn. 120

Puntura lombare: in posizione seduta pressione 41 cm. d'acqua al Claude.

Liquor limpido, incoloro, senza reticolo; Nonne negativa. Pandy debolmente positiva. Albumina 0,40 ‰.

Esame citologico: rari linfociti. Reazione Wassermann liquor negativa. Reazione di Wassermann nel siero di sangue negativa.

Calcemia: mmgr. 118 ‰.

Radiografia del cranio: alla faccia interna della regione frontale si osserva, nella proiezione laterale, un processo osteofitario, a mammelloni, che dalle bozze frontali arriva fino al solco della meningea media. Nel restante della regione frontale si rilevano delle imagini arieggianti le impressioni digitate. Tutta la teca cranica è uniformemente ispessita. Sella turcica piccola, di profilo normale. Reticolo diploico accentuato

Radiogramma latero-laterale 14. (Caso III).

nella volta parietale. Seni pericranici di aspetto e forma normali. (*Vedi radiogramma N.* 14).

La paziente ha fatto cure iodiche, mercuriali ma senza successo. In ultimo è stata tentata la Röntgenterapia locale pure senza vantaggio.

Caso IV. — Elvira B., di anni 57. Una gravidanza a termine. Da una diecina di anni accusa ogni tanto dei capogiri, cefalea e qualche volta ronzii alle orecchie. Due giorni fa ebbe epistassi abbondante. Esame obbiettivo: ingrandimento dell'aia cardiaca ed aortica. Rinforzo del secondo tono aortico. La cranio pressione e cranio percussione della regione frontale non provoca dolore. Sistema nervoso: nulla.

L'aorta si palpa al giugulo. Reazione Wassermann del sangue negativa. Azotemia 0,49 ‰. Esame urine: rari cilindri ialini e granulosi nel sedimento. Peso spec.: 1019.

Elettrocardiogramma con segni di sospetta compromissione miocardica.

Esame del fondo oculare (fatto in clinica oculistica): nulla di patologico.

Esame otorinoiatrico: deviazione sinistra del setto nasale. Transilluminazione dei seni della faccia (clinica otorinolaringoiatrica): trasparenza normale per i seni mascellari e frontali.

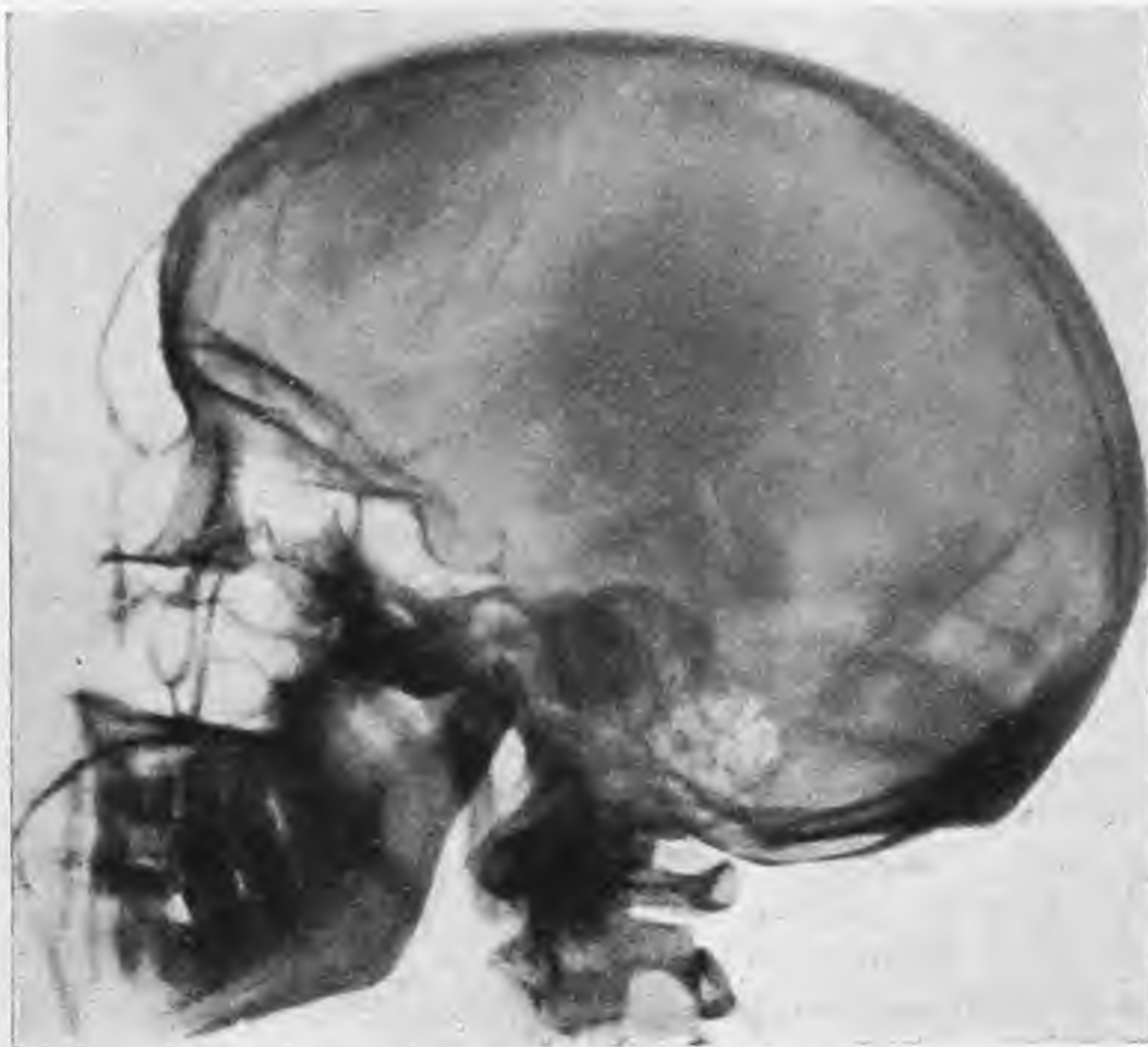
Puntura lombare: pressione iniziale: 45 cm. al Claude; dopo estrazione di 10 cm. cubici la pressione è di 40 cm. Liquor limpido senza reticolo e deposito. Esame citologico: rarissimi linfociti. Reaz. Wassermann liquor negativa. Pressione arter. $\frac{\text{Mx. } 205}{\text{Mn. } 105}$ R. R.

Calcemia: mmgr. 112 ‰.

Esame radiografico del cranio: Il tavolato interno, specie nella regione frontale, è ispessito e dalla sua faccia interna sporgono delle produzioni osteofitiche in grado discreto. Notevole sviluppo della circolazione lacunare diploica, specie al livello della volta

del parietale come suole osservarsi nei casi d'ipertensione arteriosa. Seni pericranici di aspetto normale. Ha fatto cure ipotensive generali con vantaggio. (*Vedi radiogr. N.* 15).

RADIOGRAMMA LATERO-LATERALE 15. (CASO IV).

CASO V. — Armida V., di anni 43. Madre morta di paralisi a 72 anni. Due gravidanze a termine. Da tre anni va incontro a cefalee, specie al vertice, che insorgono con frequenza; ha vertigini e ronzii alle orecchie. Esame obbiettivo negativo. Sistema nervoso negativo. Pressione arteriosa $\frac{\text{Mx. } 130}{\text{Mn. } 78}$ R. R. Cranio pressione e cranio percussione della regione frontale negativa.

RADIOGRAMMA LATERALE 16. (CASO V)

Reazione Wassermann nel sangue negativa.
Esame oftalmoscopico: negativo. Calcemia: mmgr. 92 ‰.

Indagine radiografica del cranio: Nella proiezione latero-laterale D. si nota, nella regione frontale, un ispessimento osteofitosico a mammelloni sporgenti nella cavità cranica e limitato alla regione frontale dalla fossa orbitaria fin quasi a 2 cm. dal solco della meningea media. Sella turcica normale. Seno frontale e sfenoidale normali. (*Vedi radiogramma* N. 16).

Caso VI. — Maria D. A., di anni 75. Tre gravidanze a termine. Un aborto. Da qualche anno ha cefalee e si lagna di dispnea da sforzo. Esame obbiettivo: condizioni generali scadute, polso aritmico, piccolo. Cuore ingrandito con punta al sesto spazio, un dito all'esterno dell'emiclaveare. Cranio pressione e percussione della regione frontale negativa. Aritmia completa. Sistema nervoso negativo.

Esame urine: Albumina 0,50 ‰. Zucchero: presente. Glicemia si aggira da 2,20 a 3,40 ‰ nei vari esami. Reazione Wassermann nel sangue negativa. Pressione arteriosa

Mx. 175.
———— R. R.
Mn. 100

Esame liquor: liquor limpido, senza reticolo e deposito. Pressione del liquor: 40 cm. d'acqua al Claude in posizione seduta. Albumina 0,10 ‰. Nonne e Pandy negativa. Takata-Ara normale. Esame citologico: rari linfociti. Calcemia: mmgr. 100 ‰.

Radiogramma latero-laterale 17. (Caso VI).

Esame radiografico del cranio: nella proiezione latero-laterale stato di porosità della volta. Ispessimento del tavolato interno della regione frontale, da cui sporgono verrucosità iperostosiche che arrivano a qualche centimetro di distanza dal solco della meningea media. Accentuazione della circolazione diploica. Gli elementi della regione sellare appaiono scarsamente individuabili. Ingrandimento del seno sfenoidale (*Vedi radiogramma N.* 17).

Caso VII. — Luigi P. P., di anni 67. In passato malaria. Afferma che da un mese, al mattino, è colto da crisi di astenia improvvisa con obnubilamento della vista e vertigini, per cui cade in terra senza però perdere la coscienza. Accusa anche cefalea frontale persistente. L'esame degli organi interni è negativo. Sistema nervoso negativo. La cranio pressione e la cranio percussione della regione frontale non provoca dolore. Il paziente presenta sindrome eunucoide (disposizione dei peli al pube del tipo femminile, cute pallida, glabra, pannicolo adiposo più spiccato ai fianchi). Atrofia dei genitali (testicolo sinistro si riesce a palpare notevolmente ipotrofico nel canale inguinale; il testicolo destro non si palpa). (*Vedi fotografia N.* 18). Reazione Wassermann nel sangue negativo. Glicemia 1 ‰. Fosfatemia: mmgr. 3,9 %. Calcemia: mmgr. 122 ‰.

FOTOGRAFIA 18. (CASO VII).
(Sindrome eunucoide con criptorchidismo ed ipoplasia congenita dei testicoli).

Rad. 19. Rad. 20.

RADIOGRAMMA LATERO-LATERALE 19. (CASO VII).
(L'iperostosi frontale presenta sempre il caratteristico aspetto del fumo di una vaporiera in corsa).
RADIOGRAFIA FRONTALE 20. (CASO VII).

Esame otoiatrico: labirinto anteriore: ipoacusia bilaterale prevalente a sinistra, a tipo apparato di trasmissione. Labirinto posteriore: prova di Barany normale. *Transilluminazione dei seni frontali e mascellari negativa.* Pressione arteriosa $\frac{\text{Mx. } 120}{\text{Mn. } 75}$ (R.R.).

Puntura lombare: liquor limpido senza reticolo e deposito. Albumina 0,20 ‰. Nonne negativa. Pandy lievissima opalescenza. Takata-ara normale. Esame citologico: rarisimi linfociti. Pressione del liquor: 30 cm. al Claude.

Esame radiografico del cranio: mostra ispessimento notevole localizzato alla regione frontale e visibile nelle varie proiezioni. Nella laterale si osservano pure produzioni iperostosiche che sporgono a mammelloni, specie nella parte alta della regione frontale in prossimità del solco della meningea media. Configurazione normale della sella turcica. (*Vedi radiografie laterale N. 19; e frontale N. 20*).

Caso VIII. — Teresa S., di anni 75. Entra nell'ospedale con i segni di un'emorragia cerebrale recente. Esame obbiettivo: condizioni generali gravi. Coma apoplettico. Cuore ingrandito. Toni oscuri. Emiplegia totale destra. Esame urine: albumina presente. Pressione arteriosa $\frac{\text{Mx. } 205}{\text{Mn. } 140}$ (R. R.). Reazione Wassermann nel sangue negativa. Azotemia 0,82 ‰. Glicemia 1,85 ‰.

Puntura lombare: liquor limpido senza reticolo. Pressione del liquor: 45 cm. al Claude. Albumina 0,10 ‰. Nonne e Pandy e Takata-ara normali. Esame citologico: numerose emazie, rarissimi linfociti. Reazione Wassermann nel liquor negativa.

Radiogramma 21.

Caso VIII. Radiografia « a secco » cranio caudale della calotta asportata. Caratteristico aspetto a doppio sipario semiaperto simmetricamente della iperostosi frontale interna.

Deceduta dopo 5 giorni dall'ingresso all'ospedale. Per le sue gravissime condizioni non si è potuto fare in vita l'indagine radiografica del cranio. All'autopsia (Prof. Cesaris-Demel) si è ritrovata ipertrofia e dilatazione del cuore; iperemia ed edema polmonare. All'esame del cervello si è rilevato un vasto focolaio di rammollimento situato nella regione sfeno-parietale sinistra. La sella turcica era di aspetto normale, e l'ipofisi era macroscopicamente e istologicamente regolare. I seni frontali erano normali. A carico

della calotta si sono ritrovati i segni di un'iperostosi frontale interna, di medio grado, caratterizzata da nodosità ossee situate simmetricamente ai due lati della linea mediana. Ho praticato, come da acclusa figura, *la radiografia frontale « a secco » della calotta asportata*, nella quale si osservano, in corrispondenza soltanto della regione frontale D. e S., delle verrucosità mammellonate, disposte a ventaglio simmetricamente, ai lati del solco longitudinale e che arrivano al solco della meningea media; allontanandosi e divaricandosi a livello di questo solco sin quasi a lasciare un triangolo la cui punta è volta al davanti e la base è pressochè a ridosso del solco della meningea media. (*Vedi radiog. N.* 21).

La radiografia laterale « a secco » della calotta asportata fa riconoscere in sezione l'aspetto verrucoso e quasi spugnoso del processo osteofitosico della regione frontale int. più marcato in basso al disopra del pavimento orbitario e degradante verso l'alto. (*Vedi radiog. N.* 22).

Rad. 22. Fotografia della calotta. N. 23.

RADIOGRAMMA 22.

CASO VIII. — Radiografia laterale « a secco » della calotta.

FOTOGRAFIA DELLA CALOTTA 23. (CASO VIII).

La fotografia della calotta stessa mostra, in corrispondenza della regione frontale, dei grossi rilievi mammellonati suddivisi da solchi spessi che fanno assumere in tale regione, l'aspetto della carta geografica di una zona montagnosa. Il restante della calotta cranica è normale. (*Vedi fotog. N.* 23).

CASO IX. — Giovannina D., di anni 58. Cinque gravidanze a termine. Padre morto per diabete. Da molti mesi ha dispnea da sforzo, edemi agli arti inferiori, urinazione scarsa, tosse con abbondante espettorazione.

Esame obbiettivo: condizioni generali gravi. Postumi di craniotomia temporo-parietale destra. Edemi nelle parti declivi. Segni di bronchite cronica. Torace: segni di empiema acuto D. Cuore: ingrandito; punta al sesto spazio, due dita all'esterno dell'emiclaveare. Toni impuri.

Sistema nervoso negativo. Reazione Wassermann nel sangue negativa. Azotemia 0,82 ‰.

L'ammalata è deceduta dopo due giorni di degenza all'ospedale.

L'autopsia ha fatto rilevare i segni di una suppurazione cronica del polmone destro apertasi nella cavità pleurica corrispondente. Ipertrofia e dilatazione del cuore. Il cervello è normale; normale la sella turcica. L'ipofisi è macroscopicamente normale. I seni frontale e sfenoidale aperti appaiono di aspetto, macroscopicamente normale.

La radiografia « a secco » frontale della calotta cranica asportata mostra, in corrispondenza della regione frontale, un processo di neo-formazione ossea simmetrica costituito da rilievi festonati attraversati da solchi che dall'avanti si dirigono all'indietro e

verso l'esterno sino ad arrivare al solco della meningea media, mentre lasciano, come nel caso precedente, un triangolo isoscele a vertice in avanti. (*Vedi radiografia N.* 24). *La radiografia « a secco » laterale* della calotta mostra sia l'ispessimento che l'osteofitosi

Radiografia 24.
Caso IX. — Radiografia frontale « a secco » della calotta asportata.

Radiogramma 25.
Caso IX. — Radiografia latero-laterale « a secco » della calotta.

frontale più marcata e compatta alla base della regione frontale e diminuente verso l'alto sino ad assumere un aspetto spugnoso e meno ispessito. (*Vedi radiog. N.* 25).

Caso X. — Margherita S., di anni 79. Sette gravidanze a termine. Da qualche anno accusa astenia, tremore alle gambe, vertigini frequenti, tanto da non poter stare in piedi. Si lagna di lieve cefalea frontale. L'esame obbiettivo fa rilevare i segni di un'arteriosclerosi generale. La cranio-pressione e la cranio-percussione provoca lieve dolenzia nella regione frontale.

Esame oftalmoscopico: negativo.

Pressione arteriosa $\frac{\text{Mx. } 230}{\text{Mn. } 110}$ (R. R.). Reazione Wassermann nel sangue negativa.

Azotemia 0,29 ‰.

Puntura lombare: in posizione seduta pressione iniziale 39 cm. al Claude; dopo estrazione di 10 c. c. 22 cm. Liquor limpido senza reticolo e deposito. Pandy e Nonne

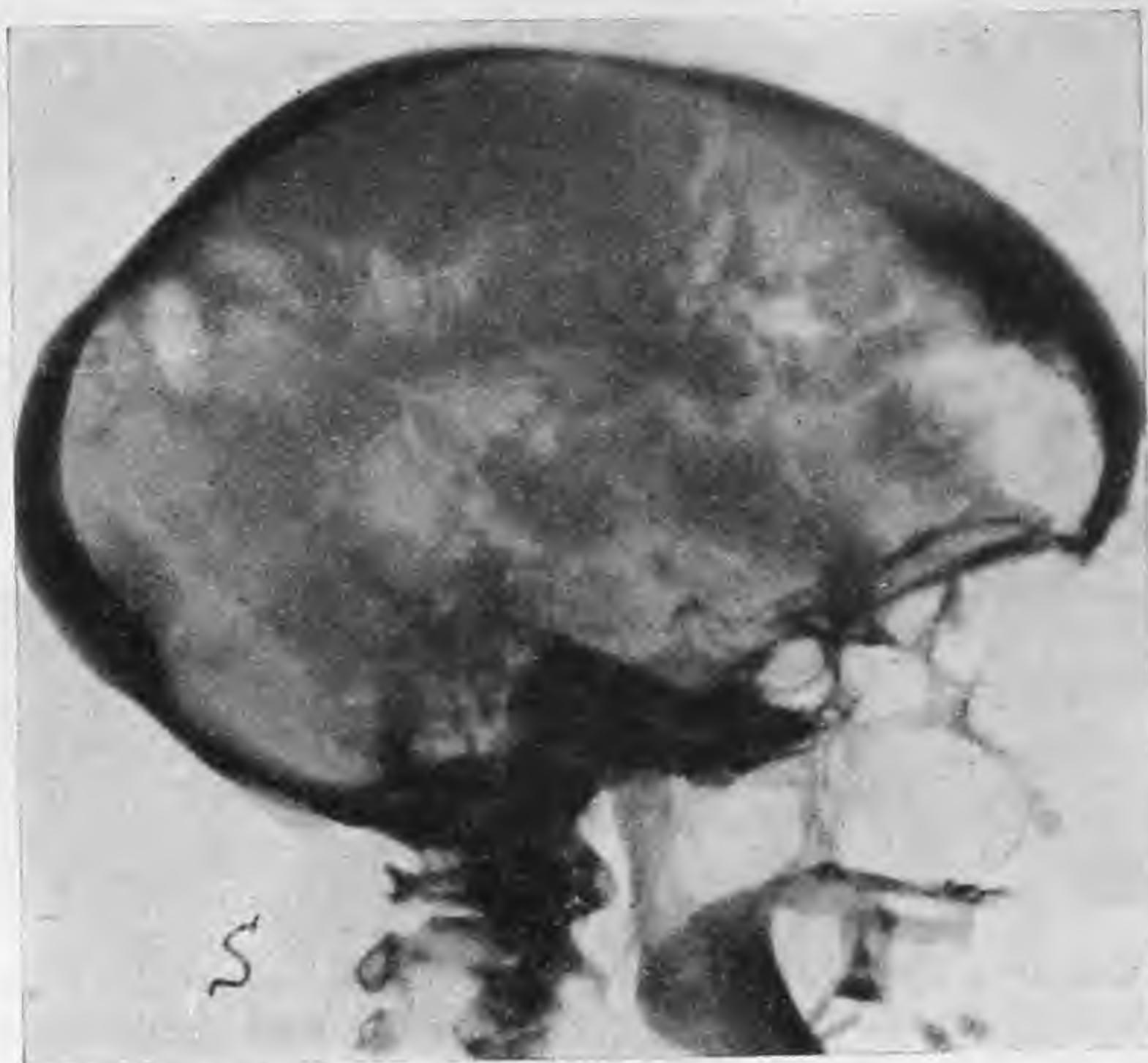
RADIOGRAMMA LATERALE 26. (CASO X).

RADIOGRAMMA 27. CASO X. — Encefalogramma in proiezione fronto-occipitale, prono.

RADIOGRAMMA 28. CASO X. — Encefalogramma in proiezione occipito-frontale, posizione prona.

RADIOGRAMMA 29. CASO X. — Encefalogramma in piedi; proiezione occipito-frontale.

negative. Albumina 0,10 ‰. Esame citologico: rarissimi linfociti. Reazione Wassermann nel liquor negativa. *Calcemia*: mmgrm. 96 ‰.

Indagine radiografica del cranio: Nella faccia interna della regione frontale si rileva un processo iperostosico ad ampi festoni che si dipartono ondeggiando due centimetri

Radiogramma 30. Caso X. — Encefalogramma latero-laterale S. prono.

al di sopra del pavimento orbitario per arrivare, degradando d'intensità, sin quasi al solco della meningea media. La teca cranica appare tenuamente ispessita in maniera uniforme. La sella turcica è alisteretica in tutti i suoi elementi costitutivi, (in rapporto

Radiogramma 31. Caso X. — Encefalogramma latero-laterale D. prono.

all'età avanzata della paziente); però l'aspetto morfologico è normale. Seni pericranici regolari. (*Vedi radiog. N. 26*).

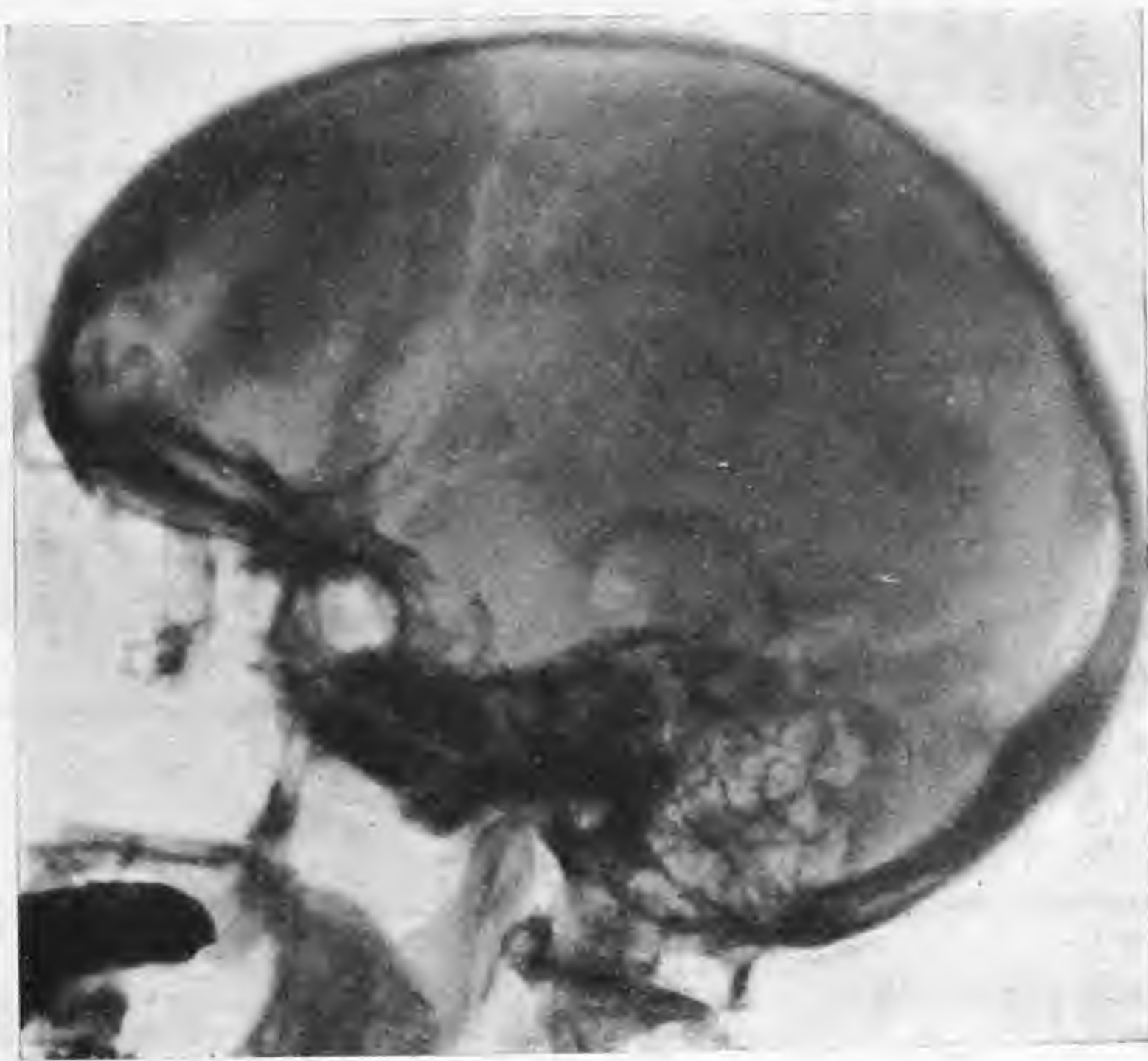
In questo caso ho voluto praticare *la encefalografia alla Bingel* per osservare se esistessero eventuali modificazioni della immagine encefalografica da mettersi in rapporto alla presenza dell'iperostosi frontale interna.

Ho estratto con la solita tecnica 60 cc. di liquor ed ho introdotto 60 cc. di aria. L'encefalografia è stata perfettamente tollerata. Nelle proiezioni sagittali (fronco-occipitale e occipito-frontale) sia in posizione prona sia in piedi, l'immagine dei ventricoli laterali appare bene riempita di aria e non si notano spostamenti e deformazioni di essi: soltanto in tutti gli encefalogrammi ed in quelli fatti anche a distanza di 24 ore, si nota un costante ristagno di aria negli spazi subaracnoidei, in particolar modo in quelli dell'emisfero S., ove assumono un aspetto grossolano moniliforme, e in qualche punto dello stesso emisfero, raggiungono le dimensioni di grosse lacune comunicanti. (*Vedi radiog. N.* 27: *N.* 28; *N.* 29).

Nelle proiezioni latero-laterali l'encefalogramma mette bene in evidenza la morfologia normale dei ventricoli laterali. È interessante però notare che l'aria riempie largamente gli spazi subaracnoidei con lacune più o meno ampie e particolarmente situate a livello della regione frontale, proprio a ridosso e lungo il processo iperostosico frontale. (*Vedi encefalogrammi N.* 30; *N.* 31).

Tale aspetto rilevato nelle proiezioni latero-laterali e caratterizzato, come ho detto, dalla dilatazione lacunare degli spazi subaracnoidei particolarmente localizzato alla regione del frontale, depone, in considerazione anche dell'età avanzata della paziente, per l'esistenza di un'atrofia cerebrale.

Caso XI. — Giuseppina R., di anni 67. Due gravidanze a termine; non aborti. Da un anno si lagna di senso di oppressione precordiale; facilità all'affanno; astenia, qualche volta di lieve cefalea. Da circa 4 anni non vede più con l'occhio sinistro, ed ora ha disturbi visivi anche all'occhio D.

E. O.: Condizioni generali scadute. Colorito pallido della cute e delle mucose. Cuore ingrandito: punta al V spazio all'infuori dell'emiclaveare; I° tono seguito sulla punta da rumore di soffio intenso e propagabile. Tensione arteriosa $\frac{\text{Mx. } 200}{\text{Mn. } 100}$ (R. R.). Sistema nervoso negativo. Reazione Wassermann nel siero di sangue negativa. Azotemia: 0,27 ‰.

Radiografia 32
Caso XI. — Radiografia latero-laterale.

Esame urine: nulla. Glicemia: 1 ‰. Puntura lombare: liquor con pressione iniziale al Claude (posizione seduta): 43; dopo 15 c.c. la pressione è di 25 c.c. di acqua; albumina 0.20 ‰. Nome: negat. Pandy: lievissima opalescenza. Esame citologico: rarissimi linfociti. R. W. nel liquor: negativa. Calcemia: mmgrm. 107 ‰.

TABELLA RIASSUNTIVA

N°	Nome	Età	Pressione arteriosa	Reazione Wasserm.	Liquor	Esame oculare	Esame dei seni	Indagine radiologica del cranio	Osservazioni
1	Maria B.	66	180 / 100 R. R.	Negat.	Negativo.	—	—	I. f. i. localizzata al frontale.	Reperto autoptico.
2	Maria D. P.	68	180 / 90 R. R.	Negat.	Non è stata eseguita puntura.	Pallore temporale della papilla S. con vasi sottili. Campo visivo lievemente ristretto per il bianco e i colori. Visus a S. 6/10, a D. 10/10. Il fondo è normale Diagnosi: incipiente atrofia nervo ott. S.	— N. N.	I. f. i. localizzata al frontale. Sella piccola con leggera ossificazione dei legamenti clinopetrosi.	
3	Maria V.	47	190 / 120 R. R.	Negat.	Puntura lombare in posiz. seduta: press. cm. 41. Liquor limpido, incolore, non reticolo. Non Pandy. Album. 0,40 ‰. Es. cit.: rari linfociti.	Negativo. Acuità visiva 10/10 O. O.	Seni frontali con la transilluminazione normali.	I. f. i. con ispessimento uniforme della teca cranica. Sella norm.	
4	Elvira B.	57	205 / 105 R. R.	Negat.	Press. cm. 45. Dopo estrazione di cc. 10 press. 40 cm. Liquor limpido senza reticolo e deposito. Alb. 0,15 ‰. Nonne neg. Pandy negat. Esame citol.: rarissimi linfociti. Wass. negativa.	Nulla di patologico.	Deviazione S. del setto nas. Transillum. dei seni della faccia: trasparenza normale per i seni mascell. e frontali.	I. f. i. localizzata al frontale.	
5	Armida V.	43	130 / 78 R. R.	Negat.	—	Negativa.	—	I. f. i. limitata al frontale. Sella normale.	

6	Maria D.	75	175/100 R. R.	Negat.	Limpido, senza reticolo e deposito; alb. 0,10 ‰. Nonne-Pandy-Takata ara norm. Es. cit.: rari linfociti.	—	—	I. f. i. limitata al frontale. Elementi reg. sellare poco individuabili.	
7	Luigi P.	67	120/75 R. R.	Negat.	Liquor limpido, senza reticolo e deposito. Alb. 0,20 ‰. Nonne-Pandy: lieve opalescenza.	Negativa.	Labirinto ant. ipoacusia bilaterale prevalente a S. a tipo apparato di trasmissione. Labirinto poster. prova di Barany norm. Transillum. dei seni frontali e mascellari negat.	I. f. i. localizzata al frontale. Sella normale.	Sindrome eunucoide, con criptorchidismo parziale.
8	Teresa S,	75	205/140 R. R.	Negat.	Non reticolo, lieve depos. ematico. Albumina 0,10 ‰. Es. cit. numerose emazie rariss. linfociti.	Negativa.	—	I. f. i. localizzata al frontale.	Reperto autoptico.
9	Giovannina D.	65		Negat.	—	—	—	I. f. i. localizzata al frontale. Sella normale.	Autopsia: ipertrofia del cuore. Studio « a secco » della calotta cranica.
10	Margherita S.	79	230/110 R. R.	Negat.	—	—	—	I. f. i. con tenue ispessim. uniforme della teca. Sella alisterica.	Praticata l'encefalografia alla Bingel.
11	Giuseppina R.	67	200/100 R. R.	Negat.	Alb. 0,20 ‰. Nonne: negat. Pandy: lievissima opalescenza. Esame citologico: rarissimi linfociti. R. W. negativa.	Trombosi parziale della vena centrale specie a S. con emorragie retiniche in rapporto allo stato ipertensivo.	Seni frontali: nulla.	I. f. i. di notevole grado sino al solco della meningea media. Morfologia della sella normale.	

Esame oftalmoscopico O. O.: Trombosi parziale della vena centrale specie a S., con emorragie retiniche, in rapporto allo stato ipertensivo.

Transilluminazione dei seni frontali e mascellari: normale.

Esame radiografico del cranio: mette in evidenza i segni di una accentuata iperostosi frontale interna di aspetto compatto che iniziandosi in maniera irregolare e discontinua dal pavimento della fossa orbitaria si diffonde in alto ed all'indietro allargandosi e giungendo sino al solco della meningea media. La restante teca cranica non è ispessita. La morfologia della sella turcica appare normale. (*Vedi radiog. N. 32*).

* * *

Per quanto il numero dei casi (n. 11) da me raccolti non sia elevato, pur tuttavia devo dichiarare che essi sono capitati alla mia osservazione con una percentuale discreta in occasione anche delle numerosissime e sistematiche indagini röntgenologiche del cranio eseguite, nel corso di più anni, per lo studio dei segni iconografici dell'aumentata pressione endocranica nel quadro dell'ipertensione arteriosa generale (Lucherini, « Policlinico »; sez. Medica, 1937). Ebbene, su varie centinaia di esami craniologici di soggetti di età media ed avanzata, sono riuscito ad osservare 11 casi di i.f.i. suddescritti.

Dirò subito, come si vede dalla tabella riassuntiva, che l'età dei pazienti da me osservati era piuttosto avanzata e non inferiore ai 45 anni.

Tutti i casi da me studiati all'infuori di uno (caso VII), appartengono al sesso femminile (percentuale quindi del 91 %); dato questo che concorda con quello già osservato da tutti gli altri autori. Fra questi citerò l'anatomico Dressler il quale infatti su 71 casi, ha trovato l'i.f.i. nelle donne con una percentuale del 90,14 %; Moore (1936) inoltre ha trovato nelle donne la percentuale del 98 %.

Dove invece i rilievi e le conclusioni derivate dallo studio dei miei casi si allontanano da quelle degli altri AA. è precisamente nella parte riguardante le deduzioni anatomo-cliniche e l'impostazione patogenetica del problema.

Comincio col dire che l'i.f.i. devesi considerare un processo non diffuso a tutto il cranio, ma localizzato in maniera caratteristica e con disposizione particolare alla regione frontale interna. È pur vero che io, in 2 dei miei casi (III e X), ho ritrovato i segni di un ispessimento uniforme della teca cranica, ma anche in questi due casi la sede caratteristica e la particolare saliente produttività iperostosica era localizzata alla faccia interna della regione frontale (Ved. rad. N. 14 e N. 26). Non mi sembra quindi giustificata l'immissione dell'i.f.i. nel capitolo ancora incerto e confuso delle iperostosi diffuse del cranio, le quali in linea generale sono legate, oltre che a tutte le età, soprattutto a disturbi più o meno marcati interessanti sia il ricambio, sia le molteplici funzioni della regione diencefalo-ipofisaria e dei centri vegetativi superiori. Anche se i casi di Stewart e Morel, che localizzano il processo alla regione frontale e che lo ritengono associato a disturbi ipofisari, possano far pensare che l'i.f.i. sia giustamente da collocarsi nel quadro delle iperostosi craniche o meglio delle endocraniosi osteoplastiche diffuse secondo Pende, tuttavia non trovano conferma nelle ulteriori citazioni casistiche fatte dagli altri autori di cui ho già avuto campo di parlare in principio.

D'altronde, in tutti i miei 11 casi, non ho avuto occasione di rilevare turbe funzionali ipofisarie sia in eccesso che in difetto. Aggiungerò altresì che nei miei casi (I, VIII, IX) studiati autopticamente la regione sellare appariva normale e l'ipofisi, sia macroscopicamente che istologicamente, non presentava alterazioni di sorta. Non è certo facile comprendere come il processo iperostosico del cranio possa avere, essendo così particolarmente circoscritto alla regione frontale interna, un qualche rapporto, di qualsiasi natura e forma esso sia, coll'attività funzionale o con le condizioni anatomiche del sistema diencefalo-ipofisario e come questo viceversa possa, eventualmente, influenzare il processo iperostosico frontale. Fra i miei casi, come s'è visto, risultano due pazienti affetti da diabete mellito di lieve grado; ora per quanto l'ipofisi può essere più o meno direttamente invocata nella regolazione del ricambio generale idro-carbonato, pur tuttavia tale malattia è, come è noto, fondamentalmente legata ad alterazioni endocrine del pancreas ed è spesso associata all'ipertensione arteriosa genuina. In un altro caso (VII) l'i.f.i. era associata alla sindrome eunucoide, con criptorchidismo ed ipoplasia congenita dei testicoli; ma dai dati storici risultava che questa anomalia risaliva all'età infantile (V. fotogr. N. 18).

Tale sindrome poi, sia per l'epoca dello sviluppo, sia per i suoi caratteri patogenetici è ben lontana dall'essere attribuita a lesioni della sfera diencefalo-ipofisaria.

Considerando inoltre che qualche autore ha invocato fattori infiammatori, in genere a focolaio di partenza sinusitico, nel determinismo dell'i.f.i., ho fatto esaminare da otoiatri, mediante la prova della transilluminazione, le condizioni dei seni mascellari e frontali in quasi tutti i miei casi; ma non è stata mai rilevata alcuna particolare anomalia.

A tale proposito, per escludere anche eventuali ripercussioni infiammatorie secondarie delle meningi, e per studiare i caratteri e il comportamento del liquor nell'i.f.i., ho praticato in quasi tutti i miei pazienti la puntura lombare; ma non ho trovato alcun segno di reazione meningea. In tutti i casi il liquor è risultato perfettamente normale, all'infuori di uno (caso III) in cui la Pandy è stata debolmente positiva e l'albumina 0,40 ‰. In tal caso però, per quanto la Wassermann nel sangue e nel liquor sia stata negativa, tuttavia non può escludersi l'eventuale esistenza della infezione luetica (ereditaria?), risultando dall'anamnesi che la paziente ebbe tre aborti e che il padre morì per ictus a 53 anni e la madre per cardiopatia a 35 anni, mentre la malata stessa ha affermato di aver avuto molti anni or sono la R. Wassermann positiva. Aggiungerò inoltre, sempre a proposito dell'etio-patogenesi infiammatoria, che i seni sia frontali che mascellari da me fatti esaminare in tutti i casi non solo, come ho già detto, mediante la transilluminazione, ma mediante l'esame radiografico diretto, non hanno dimostrato alterazioni di sorta. E per di più, in tre casi studiati autopticamente, i seni frontali e sfenoidali appositamente aperti e macroscopicamente e radiograficamente « a secco » con cura esaminati, sono apparsi assolutamente normali (V. rad. 4, 5).

Quanto poi alla teoria di Greig e Morel, secondo i quali l'iperostosi frontale sarebbe secondaria ad alterato ricambio del calcio, non credo che possa essere favorevolmente accolta, per la ragione che tale sindrome ossea essendo circoscritta alla regione frontale verrebbe male ad inquadrarsi con turbe

del ricambio calcareo, le quali in genere dovrebbero invece provocare alterazioni più o meno diffuse e non circoscritte dello scheletro.

D'altronde nei miei casi la calcemia presentava cifre assolutamente normali.

In verità si può parlare soltanto di un processo locale di iperostosi ossea, la cui spiegazione patogenetica non è facile nè semplice, come vedremo, ma al cui determinismo, con ogni verosimiglianza, ritengo che debba concorrere più di un solo fattore.

Quanto poi al rilievo della iperproduzione calcarea locale è opportuno ripetere che in un mio caso in cui fu fatta l'autopsia (caso I), l'esame istologico di un frammento di dura madre staccato nel punto in cui questa andava fondendosi con le verrucosità ossee del processo iperostosico frontale, faceva rilevare i segni di una infiltrazione calcarea diffusa e nella zona sottoendoteliale la presenza di qualche granulo rotondeggiante di natura minerale. (Vedi microfotografie N. 10 e N. 11).

Continuando nella mia disamina dirò ancora che l'esame del fondo oculare, praticato in tutti i casi, non ha fatto rilevare alcunchè di patologico, all'infuori del caso II e XI. Nel caso II è stata osservata una incipiente atrofia del nervo ottico sinistro con campo visivo lievemente ristretto per il bianco ed i colori. Disgraziatamente proprio in questo caso non si è potuta praticare la puntura lombare per lo studio del liquor, onde facilitare il riconoscimento delle cause di tale alterazione oftalmoscopica. Posso soltanto affermare che tale paziente presentava i segni di una ipertensione arteriosa genuina con reazione Wassermann negativa.

Nel caso XI poi è stata trovata una trombosi parziale della vena centrale specie a S, con emorragie retiniche, in rapporto allo stato ipertensivo.

Negli altri casi invece, per quanto esistessero cifre pressorie elevate con corrispettiva elevazione tensiva del liquor, il reperto oftalmoscopico è risultato negativo.

* * *

Riguardo poi ai caratteri radiografici dell'i.f.i. riscontrati nei miei casi, posso dire che essi non sempre sono analoghi e direi sovrapponibili.

Le proiezioni migliori per mettere bene in evidenza il processo sono le latero-laterali; ma ritengo che sarebbe anche particolarmente utile per completare l'osservazione iconografica dell'i.f.i., lo studio a mezzo della visione stereoscopica. Nella proiezione frontale, con speciali incidenze, il processo iperostosico viene anche messo in evidenza, per quanto esso non appaia ben delimitabile e ben caratterizzabile come nella proiezione laterale. Nei miei casi come ho detto il processo, pur sempre localizzato alla regione frontale, non ha sempre presentato gli stessi aspetti iconografici nei riguardi della estensione, della forma e grado.

In due casi infatti (VI e IV), l'i.f.i. appare (v. radiogrammi N. 15 e 17) non molto pronunciata, specie nel N. 4 (rad. 15), ove si nota un ispessimento del tavolato interno della regione frontale con conservazione della diploe e qualche mammellone osteofitosico. Nel caso I, VII e VI invece tutta la squama frontale è ispessita e non è più riconoscibile il tavolato interno per la scomparsa della diploe (rad. 19, 17). Questa invece in quasi tutti gli

altri casi appare conservata, mentre nei casi X, II, III, V, IV e XI, si rileva un notevole grado di ispessimento del tavolato interno della regione, da cui si dipartono le produzioni iperostosiche con le loro caratteristiche verrucosità ed ondulazioni ossee (v rad. 12, 14, 15, 16, 26). Esse, per quanto piccole modificazioni di incidenza possono in certo qual modo alterare qualche precisa particolarità di dettaglio della immagine, presentano varianti iconografiche, anche se non spiccatamente notevoli. Infatti nei casi I, II, VI e X; hanno il caratteristico aspetto che paragonerei al fumo che esce da una vaporiera in corsa, ossia appaiono con ondulazioni che vanno aprendosi in larghezza e si disperdono gradualmente verso l'alto e l'indietro. (Ved. radiogr. 1, 12, 17, 26). In altri casi invece (V, VII, X e XI) l'iperostosi, presentando delle ondulazioni più grossolane, appare maggiormente compatta ed addensata (rad. 16, 19, 26, 32). In tutti i casi però il processo iperostosico arriva, degradando d'intensità, sino al solco della meningea media o alla sutura coronaria, mentre il punto d'inizio di tale processo non si osserva sempre alla base del frontale o meglio a livello delle fosse orbitarie. Infatti, in qualche caso (VI, VII e X), pur rilevandosi, come ho detto, l'ispessimento della faccia interna del frontale, tuttavia la produzione osteofitaria s'inizia a qualche centimetro al di sopra delle fosse orbitarie. (V. rad. 17, 19, 26). Dirò ancora che in quasi tutti i casi apparivano tenui segni radiografici di aumentata pressione endocranica, (in concordanza con l'aumentata tensione del liquor), consistenti in accentuazione della circolazione lacunare diploica, mentre si rilevava anche in molti di essi calcificazione della ghiandola pineale. Tali segni lievi di aumentata pressione endocranica coesistevano, secondo quanto già ebbi occasione di osservare e dimostrare in un mio precedente lavoro, con la presenza della ipertensione arteriosa genuina (Lucherini, *Policlinico*, Sez. Med., 1937). Anche i seni venosi, in gran parte dei casi, apparivano più evidenti e fra essi specie il seno trasverso.

In nessuno dei miei casi ho notato calcificazione della gran falce cerebrale.

La sella turcica e i seni pericranici in tutti i casi sono risultati radiologicamente di aspetto normale.

L'indagine radiografica a « secco », eseguita sulle calotte craniche asportate (casi I, VIII e IX), ha messo bene in evidenza a mezzo della proiezione verticale (cranio-caudale) l'aspetto ondulato ed « a festone » di tale processo iperostosico simmetrico che giunge sino al solco della meningea media. In tali tre casi, caratteristico è l'aspetto d'insieme dell'i. f. i., che può paragonarsi (V. radiografie 6, 7, 21, 24) ad un sipario che s'apra a doppio tendaggio, simmetricamente, con punto fisso in alto (doppio sipario semiaperto).

La radiografia «a secco» laterale di questi tre casi ha mostrato un aspetto « a spugna » più particolarmente spiccato nella porzione antero-inferiore del frontale, mentre è meno intenso andando verso l'indietro. (V. rad. a secco 8, 9, 22, 25). Le fotografie della calotta, sempre nei tre casi ricordati, hanno mostrato presso a poco questo stesso aspetto, ma hanno messo meglio in evidenza i mammelloni osteofitari più o meno rilevati. (V. fot 2, 3, 23).

Tale indagine fotografica e radiografica del cranio « a secco » eseguita nei miei tre casi è di innegabile importanza nello studio complementare e del dettaglio dell'i. f. i.

*
* *

Dalle osservazioni fatte sulla scorta dei casi studiati non è facile impresa riuscire a stabilire con assoluta sicurezza *i momenti etio-patogenetici dell'i.f.i.* Abbiamo però già visto che il concetto delle flogosi croniche pansinusitiche o extrasinusitiche non può riuscire a spiegare l'insorgenza di tale processo. Sorge naturale aggiungere, a tal proposito, che le flogosi croniche dei seni pericranici sono di frequente riscontro, eppure non le vediamo obbligatoriamente accompagnate in genere nel corso lungo del loro cronico svolgimento e dopo, da processi reattivi osteofitari secondari nella regione frontale interna.

Comprendo che ciò non costituisce un motivo assoluto di negazione, ma pur tuttavia è indiscutibile il fatto che nei casi d'i. f. i., come nei miei e in quelli di altri autori, mancano i segni d'infiammazioni croniche sinusali e che viceversa, come ho detto, in casi con presenza di tali infiammazioni più o meno antiche, manca assolutamente ogni reazione iperostosica.

E così pure, a proposito della teoria endocrina, resta a spiegarsi come nei miei casi d'i. f. i. ed in molti di quelli descritti da altri autori, non esistano sindromi di disfunzione del sistema tubero-ipofisario; e come, viceversa, in casi di multiformi lesioni diencefalo-neuro-ipofisarie non si osservino alla indagine radiografica processi di iperostosi più o meno circoscritti alla regione frontale interna. E poi le teorie suesposte (la infiammatoria e la endocrina) come si conciliano col dato di fatto che l'i. f. i. viene in genere con altissima frequenza riscontrata nel sesso femminile e quasi sempre nell'età adulta e senile, quando invece si sa viceversa che i processi flogistici cronici pansinusali e le endocrinopatie ipofisarie non rispettano nè sesso, nè età? Non è quindi facile, come si vede, stabilire i confini anatomo-clinici ed i fondamenti etio-patogenetici dell'i. f. i.

Quel che si può affermare è che tale processo oggi, con l'indagine Röntgen dimostratosi meno raro di quanto si credeva in passato, deve avere, come ho già detto, una posizione nosografica a sè, disgiunta nettamente dal gruppo delle cranio-disostosi e delle endocraniosi ed endocraniti osteoplastiche diffuse.

L'i. f. i. presenta, come si è visto, degli aspetti anatomo-radiografici troppo caratteristici per non esser confusa ed inscritta in altre forme morbose. La confusione che si è creata intorno a tale processo è dissipata non soltanto dall'attento studio radiografico di essa, ma anche dalle ricerche collaterali sia cliniche, sia liquorali, sia metaboliche, sia anatomiche, che la distinguono nettamente da altri processi endocraniotici. Ritengo altresì che l'i. f. i. non possa neppure essere considerata, secondo la concezione di alcuni autori, sulla soglia limite degli stati fisiologici. È vero che in età avanzata ogni tessuto ed organo dell'economia va incontro in maniera e misura variabile a processi involutivi che poi predispongono alla precipitazione ed al deposito dei sali di calcio; è vero pure che la distribuzione di queste calcificazioni distrofiche (*calcinosi*), è estremamente estesa, ed occupa le più svariate sedi (articolazioni, pareti vasali, visceri interni, ecc.) ed è la espressione ed il risultato in genere di turbe circolatorie. Ora quindi anche l'i. f. i. potrebbe essere eventualmente inclusa fra uno di tali processi di calcinosi. Però è necessario dire che se la sintomatologia clinica dell'i. f. i. è incerta

e molte volte muta, pur tuttavia questo processo presenta troppe caratteristiche anatomo-topografiche, troppi riferimenti al sesso ed a epoche di vita, troppi legami, come vedremo, con stati ipertensivi arteriosi personali, per negare ad esso dignità nosologica.

Si può parlare *di clinica dell'i. f. i.*? Ho già detto che tale forma si manifesta con estrema frequenza nel sesso femminile e nel periodo del climaterio; ciò non pertanto anche se tale riscontro, il più delle volte accidentale, vien fatto in genere in epoche particolari della vita, pur tuttavia non si può con sicurezza assoluta stabilire l'epoca esatta del suo insorgere. Si può infatti essere proprio sicuri che tale processo iperostosico sorga in coincidenza ed in correlazione con l'epoca della menopausa o in età più avanzata? L'indagine radiografica in tali epoche della vita trova naturalmente maggiori motivi di applicazione (per i disturbi inerenti all'età) allo studio del cranio, mentre invece nell'età giovanile tale indagine craniografica è meno impiegata, ragione questa che potrebbe rendere apparentemente meno frequenti i casi d'iperostosi nell'età giovane e media. Ma ciò non è che una ipotesi priva si capisce di ogni sicura documentazione.

Quel che è certo è che l'i f. i. si riscontra in genere, come è noto, nell'età adulta e senile, per quanto qualche autore abbia descritto casi di i. f. i. anche in soggetti giovani e persino in bambini. Il fatto poi di trovare l'i. f. i. con altissima frequenza nelle donne (90 % in genere) potrebbe far pensare che tale processo abbia dei rapporti con le pregresse gravidanze, nel senso che in corso di queste, come è noto, potendo sorgere produzioni osteofitosiche endocraniche (sindrome gravidica), l'i. f. i. riesca a contrarre con queste dei legami di sviluppo e di ulteriore continuità. Però a tal proposito è bene dire che l'i. f. i. è stata rilevata anche in donne che non hanno mai avuto alcuna gravidanza nè abortiva, nè a termine, e soprattutto che è stata rilevata anche, per quanto con percentuali assai più basse, in soggetti maschili; e ciò è sufficiente per negare ogni importanza a tale rapporto.

Quanto poi alla sintomatologia dell'i. f. i. dirò che ho notato nella maggior parte dei miei pazienti l'esistenza di una cefalea in genere localizzata alla regione frontale, più o meno intensa e continua, di lievi capogiri e qualche volta di ronzii alle orecchie. Non sempre poi la cranio-percussione e la cranio-pressione sulle bozze frontali provocava nei miei pazienti dolore. Inoltre l'esame neurologico completo è risultato del tutto negativo, come pure negativo, all'infuori del caso II e XI, è stato l'esame del fondo oculare.

La cefalea frontale, le lievi e fugaci vertigini, i ronzii auricolari debbono però proprio con certezza essere legate all'esistenza dell'i. f. i.? In verità a tale interrogativo non può rispondersi con facile sicurezza. Si comprende infatti che tali sintomi soggettivi si ritrovano, con relativa frequenza, nell'epoca del climaterio nelle donne ed in genere nell'età presenile e senile; tanto più poi che in tutti i miei pazienti, ad eccezione dell'uomo (caso VII), è stata riscontrata ipertensione arteriosa essenziale. Ora in soggetti affetti da questa ultima malattia quante volte si suole ritrovare l'esistenza di questi stessi sintomi (cefalea, vertigini, ecc.) riscontrati nei miei casi d'i. f. i?

È vero che non sempre tale sintomatologia soggettiva viene accusata in casi di ipertensione arteriosa; come pure è vero che l'unico caso di sesso maschile da me descritto, pur non avendo ipertensione arteriosa genuina, aveva però spiccata cefalea e vertigini. In ogni modo il dubbio del sicuro

riferimento dei suesposti sintomi soggettivi al processo iperostosico frontale mi sembra non sia del tutto ingiustificato.

Cade inoltre opportuno accennare al riscontro che qualche autore ha fatto dell'associazione dell'i. f. i. con il virilismo, l'obesità, ecc. (Stewart, Morel ed altri). In verità sappiamo che la menopausa, per la cessazione della funzione ovarica, provoca sindromi morbose più o meno varie e spiccate, che vanno dalle turbe vasomotorie (vertigine, cefalea), ai disturbi del ritmo cardiaco e del circolo (ipertensione arteriosa), dai disturbi del ricambio del grasso (adiposità), ai disturbi psichici e spesso ad uno stato di virilismo attenuato ipogenitalico con peli sulle labbra, ingrossamento della voce ecc., ricordando il morbo di Cushing spurio, o « piccolo Cushing » nel senso di Greppi. Ora come è possibile dimostrare che tali sindromi cliniche, riscontrate da vari autori, debbano essere esclusivamente legate all'i. f. i., quando sappiamo che esse, indipendentemente dall'i. f. i., possono in grado e misura più o meno marcata manifestarsi con grande frequenza proprio nel periodo della menopausa? Naturalmente, trattandosi di donne in periodo climaterico, non è lecito considerare le suesposte sindromi cliniche d'ipogenitalismo secondarie a disfunzioni diencefalo-ipofisarie. Anche in tali casi poi vale il ragionamento inverso nel senso che molte donne all'epoca della menopausa e presentanti sindromi ipogenitaliche non hanno, al rilievo radiografico del cranio, alcun segno d'i. f. i.

*
* *

Trattandosi di un'affezione che consiste, anatomicamente, in una iperproduzione ossea della faccia interna della regione frontale, si potrebbe pensare che l'i. f. i., ingombrando, anche se non in misura eccessiva ed in una zona a scarsa ripercussione, la cavità endocranica, potesse essere capace di provocare segni più o meno manifesti di lesioni neurologiche a focolaio. Ma nulla di tutto ciò; nei miei casi, in concordanza con quelli di altri autori, non ho mai trovato sintomi nervosi a « focolaio », nè segni riferentisi ad alterazioni dei lobi prefrontali e frontali. E ciò è forse giustificato dal fatto che l'adattabilità delle circonvoluzioni frontali al lentissimo, progressivo e simmetrico sviluppo della produzione ossificante si manifesta attraverso un lunghissimo periodo di tempo.

L'i. f. i. inoltre costituendo un processo osteoplastico produttivo della faccia interna del frontale, potrebbe ancora far pensare che, per l'ingombro che determina nella cavità cranica, potesse provocare un aumento più o meno spiccato della pressione endocranica. Ma ciò non accade sia per la topografia dell'iperostosi, lontana cioè da zone dove con facilità possono aversi ripercussioni sulla tensione endocranica (fossa cranica posteriore), sia sopratutto perchè il processo iperostosico frontale, formandosi, come ho detto, gradualmente attraverso un lungo periodo di tempo, permette alla massa encefalica ed ai suoi vasi di adattarsi senza brusche reazioni.

A tal proposito però è necessario soltanto far notare che i tenui segni di aumentata pressione endocranica notati in quasi tutti i miei casi (lievi vertigini, cefalea, soprattutto modico aumento della pressione liquorale), è difficile, come del resto ho già detto, separarli dal concomitante stato ipertensivo generale, sapendo infatti come la pressione del liquor negli ipertesi è in genere aumentata e come i due fenomeni, angiospasmo ipertensivo gene-

rale ed ipertensione endocranica, s'ingranano e s'influenzano vicendevolmente (Greppi, Lucherini).

*
* *

Non è certo facile la risoluzione *del problema etio-patogenetico dell'i.f.i.* Per quanto alcuni processi iperostosici sia cranici che extracranici siano secondari a pregresse lesioni traumatiche, come espressioni di reazioni osteogenetiche, pur tuttavia nell'i. f. i, sulla scorta sia dei miei casi che di quelli di altri autori, tale momento etiologico (trauma) non esiste assolutamente.

E per entrare senz'altro nel vivo dell'argomento della patogenesi, dirò che nello studio dei miei casi, mi ha colpito l'esistenza quasi assoluta di uno stato ipertensivo arterioso generale. L'importanza di tale dato non può certo sfuggire per la costanza con cui è stato rilevato e per le deduzioni che si tenta di trarre, anche se queste non possono avere valore di assoluta sicurezza.

È noto come nella genesi di vari processi iperostosici, oltre ad altri fattori, possa giuocare un ruolo di primaria importanza la stasi venosa (osteopatia ipertrofica pneumica di P. Marie. ecc.). Ora come tale fattore (stasi venosa) è stato invocato per cercare di spiegare certi speciali casi d'iperostosi, così pure in via d'ipotesi potrebbe non sembrare assurdo che l'ipertensione arteriosa essenziale, col meccanismo che ora dirò, possa rimanere del tutto estranea nella genesi dell'i. f. i. Si sa, come ho già detto, che l'ipertensione arteriosa generale è il più delle volte accompagnata da aumenti più o meno discreti della pressione del liquor, indici di una concomitante ipertensione endocranica di tipo idrocefalico.

Io stesso, in un mio recente lavoro (Lucherini: « Particolari imagini radiografiche del cranio nello studio dei rapporti fra ipertensioni endocraniche idrocefaliche ed ipertensione arteriosa generale ». *Policlinico*, Sez. Medica, 1937), ho rilevato su 104 casi d'ipertesi, con una percentuale dell'85,3 %, la presenza di tenui segni radiografici di aumentata tensione endocranica, consistenti in particolar modo in una accentuazione della circolazione lacunare diploica. Nei miei casi di i. f. i., all'infuori del caso VII e V, le cifre della pressione arteriosa risultano elevate notevolmente, e nello stesso tempo, in quasi tutti i casi, sono stati rilevati con i segni craniografici di aumentata tensione endocranica (ectasia dei tronchi diploici) l'aumento più o meno discreto dei valori pressori del liquor. Infatti nei soggetti da me studiati, *nei quali è stata praticata la puntura lombare,* (*ad eccezione del caso VII*), *i valori pressori sono stati superiori o intorno ai* 40 *cm. di acqua al Claude in posizione seduta.* (È noto che la norma dei valori del liquor a malato seduto varia da 18 a 30 cm. di acqua al Claude). Ora tale ripercussione pressoria endocranica della ipertensione arteriosa generale non credo debba rappresentare un momento del tutto indifferente. La importanza e la costanza quasi assoluta di tale dato non vengono poi soltanto offerte dall'osservazione dei miei casi, ma anche dallo studio dei casi descritti da altri autori, e delle relative considerazioni che ne scaturiscono.

Non ho trovato in lavori precedenti, riguardanti l'i. f. i., citate le cifre della pressione arteriosa dei soggetti studiati. Non è difficile però pensare che molti dei disturbi attribuiti da qualche autore all'i. f. i. siano invece da inserirsi nel quadro clinico di un concomitante stato ipertensivo arterioso. Nel

lavoro infatti di Moore, che è uno dei più completi e pregevoli, si legge nella parte della sintomatologia clinica che i pazienti affetti da i. f. i. accusano facile stanchezza fisica e psichica, malinconia, velatura della vista, indebolimento della memoria, torpore mentale, turbe dell'equilibrio, ipocinesie del facciale, debolezza neuromuscolare, emiparesi, emiplegia, ecc. Ebbene, tutti questi disturbi non li troviamo pur sempre catalogati nel complesso e multiforme quadro dell'ipertensione arteriosa genuina e dell'arteriosclerosi cerebrale? Persino gli attacchi epilettiformi che Moore, Stewart e Morel hanno descritto in qualche caso di i. f. i non potrebbero con ogni verosimiglianza essere legati allo stato angio-spastico-ipertensivo sotto la forma della così detta pseudouremia angiogena?

Ho già detto che le vertigini, i ronzii e la cefalea sono i sintomi che più spesso si rintracciano nell'i. f. i.; ma anche questi, per quanto non sempre presenti, non potrebbero, come ho già detto, essere egualmente inquadrati nel corteo sintomatico dell'ipertensione arteriosa? Inoltre, sempre per dimostrare l'importanza dello stato ipertensivo, alle suddette considerazioni cliniche possono aggiungersi dati anatomopatologici desunti dal lavoro di Dressler (1927). Questo autore, sopra 1632 autopsie, ha trovato 71 casi di i. f. i. (90,14 % donne), in cui ha rilevato con costanza quasi assoluta fatti di cardiopatie in genere muscolari, senza trarre deduzioni alcune su eventuali rapporti di esse con la presenza del processo osteofitario frontale.

Del resto il concetto dell'ipertensione endocranica secondaria a quella arteriosa generale con la relativa ripercussione su tutto il circolo cerebrale, fa pensare alla così detta « iperostosi cianotica di Thoma » (1911), consistente in un ispessimento diffuso della teca cranica dovuto, secondo il Thoma stesso, a disturbi del circolo cerebrale (stasi).

Tali riferimenti non sono inopportuni perchè confortano l'ipotesi che l'ipertensione arteriosa più o meno compensata, attraverso le sue ripercussioni sulla pressione del liquor e sul circolo cerebrale, possa concorrere, fra altri eventuali fattori, a provocare un processo reattivo particolarmente circoscritto alla regione frontale e consistente in una iperreattività da parte del foglietto esterno della dura madre che è assai vascolarizzato, e quindi in un'intensa proliferazione osteoformativa con depositi calcarei più o meno abbondanti, regolari e simmetrici.

Ma come spiegare a mezzo di tale ipotesi il fatto che l'i. f. i. si riscontra con estrema frequenza nel sesso femminile, mentre l'ipertensione arteriosa è malattia in genere comune ai due sessi? Come spiegare che l'ipertensione arteriosa, malattia oggi tanto frequente, dovrebbe provocare soltanto in certi rari casi l'i. f. i.? Come spiegare che questo processo osseo può ritrovarsi, come nel mio caso VII, pur con frequenza minima, in soggetti di sesso mascolino ed in pazienti non affetti da ipertensione arteriosa? Come spiegare infine il fatto che il processo osteoformativo è localizzato con disposizione simmetrica e con confini così netti alla faccia interna della regione frontale?

Tutti interrogativi questi che rendono il problema delicato e quanto mai arduo.

Alla prima domanda potrebbe rispondersi: è in certo qual modo relativamente più frequente nelle donne che negli uomini, perchè l'atrofia del cervello (uno dei fattori invocati da qualche autore come abbiamo detto in principio nel determinismo dell'i. f. i.) nel sesso femminile è più marcata e più precoce che nell'uomo; perchè nella donna la menopausa può vero-

similmente favorire l'iperproduzione calcarea nella regione frontale, come accade nel periodo della gravidanza.

Naturalmente l'ipertensione arteriosa generale e l'iperpressione endocranica costituirebbero la spina irritativa predisponente alla formazione del processo osteofitario in soggetti di sesso femminile, nei quali si trovano riuniti ai fattori già sopra citati (e in ciò potrebbe essere la risposta al secondo interrogativo), una particolare disposizione e soprattutto uno stato di atrofia cerebrale o frontale nel senso con cui dirò. Del resto il fatto che l'ipertensione arteriosa non determina sempre ed esclusivamente nelle donne l'i. f. i. non esclude l'eventuale importanza che lo stato ipertensivo stesso, con la sua presenza, acquista nella genesi della sindrome osteofitaria frontale.

Quanto all'altro interrogativo, che cioè l'i. f. i. si ritrova, anche se con percentuali minime (e in genere intorno o al di sotto del 10 %) pure negli uomini ed in soggetti non ipertesi, come nel mio caso VII e V, cade opportuno anzitutto dire che il fattore angiospastico-ipertensivo generale ed endocranico non può certo essere il solo responsabile dell'insorgere del processo osteoformativo nella regione frontale. È bene quindi a tal proposito affermare senz'altro che i fondamenti patogenetici del problema non possono essere riferibili ad un fattore univoco. Intanto si sa che il fattore ipertensione endocranica *solitaria* non può essere naturalmente invocato nella genesi dell'i. f. i. per la semplice ragione che in casi di encefalopatie croniche o subcroniche (non dico delle acute per ovvii motivi), nelle quali si ha forte aumento della pressione endocranica, quali ad esempio l'idrocefalo interno, i tumori endocranici, ecc., non si rileva l'esistenza dell'i. f. i. Ogni momento etio-patogenetico della i. f. i., se considerato isolatamente o accolto esageratamente, può essere criticato. Ho ad esempio accennato, a parte i casi di sesso maschile, al fattore della sindrome gravidica pregressa, ma si può subito aggiungere che sono stati descritti casi d'i. f. i. in donne che non hanno mai avuto gravidanze a termine o abortive. Lo stesso può in verità dirsi per il fattore ipertensione arteriosa, se considerato isolatamente, per la ragione che, quantunque raramente, tale fattore può non esistere in qualche caso di i. f. i. E naturalmente la inesistenza dello stato ipertensivo, anche in un solo caso, viene ad infirmare la solidità di tale fattore. Ciò però non toglie che questo debba essere preso in debita considerazione insieme ad altri fattori concomitanti nel determinismo dell'i. f. i.

Quanto poi alla topografia nella regione frontale interna dell'iperostosi, varie sono le ipotesi enunciate, ma incerte ed alquanto nebulose. Fra le varie dirò che maggior credito ha quella che tenta spiegare come la localizzazione frontale dell'i. f. i. sia dovuta a processi di atrofia cerebrale sia generale. sia circoscritta ai soli lobi frontali con consecutivo stiramento della dura madre, che scostandosi alquanto dal tavolato interno, viene a subire con ogni verosimiglianza un eccitamento osteogenetico.

Anche però per l'atrofia cerebrale valgono le stesse considerazioni critiche già dette sopra a proposito degli altri fattori; e che cioè, anatomicamente, sono stati descritti casi d'i. f. i. in soggetti senza segni di atrofia cerebrale e viceversa sono stati e sono comunemente osservati casi di atrofia cerebrale in soggetti di età vecchia senza iperostosi frontale interna.

Come si vede questi spunti critici contribuiscono a negare l'unicità di un fattore e fanno ammettere, nell'incertezza dei rilievi etio-patogenetici, la molteplicità dei fattori. Non c'è dubbio però che il fattore ipertensivo arte-

rioso ed endocranico ed il processo arteriosclerotico per le ripercussioni che hanno sul circolo cerebrale e particolarmente epidurale, giuocano, con ogni probabilità, un ruolo importante.

D'altronde, anche se l'atrofia cerebrale non è nell'i. f. i. costante, pur tuttavia è stata frequentemente rilevata; e si sa che essa è legata all'involuzione senile, o a turbe primarie o secondarie dei vasi cerebrali.

Autorevoli studiosi, come Dressler e Naito, hanno senz'altro ritenuto l'atrofia cerebrale legata alla genesi dell'i. f. i. A tal proposito, allo scopo di osservare in « vivo » l'esistenza di un'eventuale atrofia cerebrale ed i rapporti della massa encefalica con la regione frontale, ho voluto sottoporre una paziente ipertesa, di anni 79 (caso X) all'indagine encefalografica. Ebbene, come si vede dagli encefalogrammi, (N. 27, 28, 29, 30, 31), ho rilevato nelle varie proiezioni un aspetto lacunare e moniliforme degli spazi subaracnoidei particolarmente localizzato ai lobi frontali a livello ed a ridosso della zona iperostosica. Tale aspetto iconografico deporrebbe, in concordanza con quanto è stato osservato da altri autori, per la esistenza di un idrocefalo esterno legato con ogni verosimiglianza all'atrofia cerebrale.

Non è inopportuno a tal proposito ricordare che Winkelmann e Fay (1925) con il metodo encefalografico hanno identificato due tipi di atrofia cerebrale: una, chiamata atrofia secondaria ischemica da compressione, che è caratterizzata da una dilatazione uniforme degli spazi sotto-aracnoidei e dei solchi della corteccia della regione fronto-parietale e che è dovuta ad una stasi del liquor con compressione sui capillari della corteccia; la seconda, chiamata dai suddetti autori atrofia primitiva per arterite e rammollimento cerebrale, si riconosce encefalograficamente, per i segni di un idrocefalo esterno (dilatazione lacunare degli spazi subaracnoidei), localizzato nella zona del rammollimento e per un'ectasia del ventricolo laterale corrispondente all'emisfero leso. (Cfr. Bertolotti: relazione del Congresso di Neuro-chirurgia, 1934).

Il caso della paziente da me sottoposta all'indagine encefalografica, è certamente istruttivo perchè, con lo studio delle caratteristiche immagini iconografiche, serve a portare un utile contributo in « vivo » a favore della esistenza dell'atrofia cerebrale. Infatti le ectasie lacunari degli spazi subaracnoidali della regione frontale sono assai suggestive per lo studio dei rapporti fra corteccia dei lobi frontali e zona osteofitaria della faccia interna dell'osso frontale.

Per concludere, pur non riuscendo a fissare con sicurezza un fattore univoco, elettivo nel determinismo dell'i. f. i., debbo pur tuttavia riconoscere che più fattori verosimilmente concorrono alla genesi di questo processo osteoformativo e che fra essi, in base alle considerazioni suesposte, devesi annoverare, con un ruolo di notevole importanza, il fattore angiospastico-ipertensivo generale con o senza arteriosclerosi e la concomitante ipertensione endocranica.

La certezza delle interpretazioni patogenetiche deriverà da ulteriori studi e da più ampie documentazioni. Per il momento intanto non mi sembra però esagerato affermare che fra i vari aspetti craniografici nell'ipertensione arteriosa generale, su cui ho avuto occasione di soffermare in altro precedente lavoro la mia attenzione, può anche collocarsi, pur nella incertezza della precisazione dei vari fattori patogenetici, la caratteristica immagine

iconografica che offre l'i. f. i., per il riscontro della sua alta frequenza in soggetti affetti da malattia ipertensiva.

Nei riguardi della cura dell'i. f. i. dirò che sono stati proposti vari trattamenti terapeutici.

Bertolotti afferma che le cure antiluetiche dànno in tali casi benefici risultati.

Pende, partendo dai suoi concetti patogenetici, consiglia, per quanto con ogni riserva sull'eventuale beneficio, la röntgenterapia a piccole dosi della regione frontale ed ipofisaria, ovvero la marconiterapia di queste stesse regioni, insieme ad iniezioni di ormoni d'ipofisi posteriore, di paratiroidi o di tiroxina.

Io nei miei casi ho avuto campo di applicare le varie terapie suesposte attraverso lungo periodo di osservazione, ma debbo confessare che dall'uso di esse non ho ottenuto alcun utile beneficio. Posso invece affermare che applicando nei miei casi la terapia ipotensiva (riposo assoluto, medicamenti ipotensivi i più vari, dietetica speciale, ecc.) ho sempre notato un netto e sensibile miglioramento della sintomatologia clinica soggettiva (cefalea, ronzii, vertigini), specie in quei casi in cui questa era assai manifesta; naturalmente non ho notato, dopo aver applicato per lungo tempo la cura ipotensiva, alcuna modificazione del quadro craniografico

L'utilità della cura ipotensiva potrebbe, se si vuole, essere anche considerata come un criterio « ex juvantibus » in appoggio alla ipotesi della importanza, anche se non eccessiva, ed assoluta, dell'ipertensione arteriosa generale ed endocranica nella genesi dell'i. f. i.

*
* *

Per concludere ritengo che l'i. f. i. debba essere disgiunta dal gruppo delle craniodisostosi per i particolari caratteri che essa presenta (età, frequenza, sesso, topografia, aspetto anatomo-radiografico, dissociazione da sindromi endocraniche ed endocrine).

Essa non può rientrare nel gruppo delle endocraniti osteoplastiche diffuse non solo per la topografia, ma perchè manca la documentazione di essere sorretta da uno stato flogistico; essa deve essere pure scissa dal gruppo delle endocraniosi iperostosiche tipo Morgagni-Pende, essendo queste, come abbiamo detto, di tipo e genesi diversa ed a sviluppo più o meno esteso e sconfinanti dalla regione frontale per invadere la calotta e le formazioni anatomiche della base.

L'i. f. i. presenta una fisionomia anatomo-clinico-radiografica caratteristica, e, con concetto provvisorio, consiste in un processo osteofitario localizzato alla sola faccia interna del frontale, dovuto a più fattori patogenetici, fra i quali non è certamente estraneo il giuoco del fattore angiospastico-ipertensivo con le conseguenze a questo legate.

RIASSUNTO

L'A. dopo aver brevemente descritto il quadro anatomico e radiologico dell'iperostosi frontale interna fissa con analisi critica i concetti anatomo-clinici, patogenetici e nosografici fondamentali di tale processo morboso.

Si sofferma sui confini dell'i. f. i., ed afferma che essa per i caratteri suoi (età, frequenza, sesso, topografia, aspetto anatomo-radiografico, dissociazione il più delle volte da sindromi endocraniche ed endocrine) deve essere scissa dalle craniodisostosi ed endocraniosi di tipo diverso ed a sviluppo più o meno esteso e sconfinanti dalla regione frontale (calotta e formazioni anatomiche della base).

L'A. ritiene ancora che l'i. f. i. si manifesta il più delle volte senza disturbi endocrini e con segni clinici di scarsa importanza (cefalea, vertigini), i quali con ogni verosimiglianza sono legati all'età dei pazienti, all'arteriosclerosi cerebrale ed al processo ipertensivo arterioso concomitante.

L'A. presenta 11 casi di i. f. i., studiati completamente dal punto di vista clinico e radiografico, con esami del liquor, fundus oculi, pressione arteriosa, esame dei seni frontali. Di questi 11 casi alcuni sono stati studiati anatomicamente e con radiografie del cranio a « secco » ed un caso studiato con encefalografia. Dalla esposizione dei casi trae deduzioni d'ordine clinico-radiologico, e formula l'ipotesi che nell'etiogenesi dell'i. f. i. non possa del tutto essere estraneo con ogni riserva il gioco del fattore ipertensivo arterioso, oltre quello eventuale di altri elementi quali l'età avanzata e l'atrofia cerebrale. Infine parla della cura affermando di non avere avuto alcun vantaggio dalla roentgenterapia e dalla terapia antiluetica, mentre invece ha ottenuto buoni risultati mediante adatte cure ipotensive.

BIBLIOGRAFIA.

HENSCHEN. Annales d'Anatomie pathol., n. 8, 1936.

ID. *Morgagni Syndrom.* Fischer, 1937.

BEADLES. The Edimb. Med. Jour., 1898.

BERTOLOTTI M. *L'iperostosi frontale interna in rapporto alle sindromi morbose coordinate da una speciale alterazione dell'endocranio.* Min. Med., n. 30 luglio 1937.

ID. *Sulle sindromi morbose coordinate da una speciale alterazione dell'endocranio.* Quaderni di radiologia, vol. I, pag. 271, fasc. III, 1937.

ID. *Disfunzioni del sistema ipofisario da flogosi sinusale.* Minerva Medica, 1938.

BRENDER. C. R. Soc. de Biologie de Nancy, 1932, T. C. XI.

MOREL. *L'iperostose front. int.* Doin, Paris, 1930.

MORGAGNI. *De sedibus et causis morborum.* Libro II, Epist. 27, Padova, 1765

DRESSLER L. *Beiträge z. pathol. Anat. u. z. allgem. Pathologie.* Vol. 78, pag. 332, 1927.

NAITO I. *Die Ivperostosen des Schädels.* Vienna, 1924.

NAITO e SCHULLER. Wien. Klin. Woch., 1923.

PENDE N. *Sindromi morbose coordinate da una speciale alterazione dell'endocranio. (Endocraniosi iperostosica del Morgagni ed endocraniti osteoplastiche diffuse).* Quad. di Radiologia, vol. I, fasc. I, 1937.

NEGRI C. *Associazioni di alterazioni endocraniche e adiposi. (Endocraniosi iperostosica del Morgagni).* Minerva Med., n. 31, agosto 1938.

RADEMAKER G. G. I. *Malattia di Morgagni: iperostosi frontale interna.* Nederl. Tijdschr. v. Genees., Amsterdam, n. 19, 1938.

RASO N. *Contributo allo studio dell'iperostosi frontale interna (sindrome di Morgagni).* Folia Medica, n. 17, 15 settembre 1937.

SCHACHTER-NANCY. *La Sindrome di Morgagni.* Gazette des Hôpit., n 92, 1937.

STEWART R. M. The Journal of Neurology, Londra, aprile 1928.

GREIG D. M. Edinb. Med. Journ., Londra, aprile-maggio 1928.

MOORE S. *Metabolic craniopathy.* The Americ. Journ of Roentgenol., vol. XXXV, 1936.

II.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: Prof. C. FRUGONI

Nucleotide e purine libere nelle distrofie muscolari progressive.

Dott. IGNAZIO DI MARCO, assistente volontario.

Fra le sostanze che entrano in giuoco nei processi chimici, cui è legata l'attività muscolare, merita di essere considerato in primissimo piano l'acido adenosintrifosforico (ATF).

E' noto da ricerche ormai classiche, dovute principalmente alla scuola di Embden, Parnas, ecc., che nella glicogenolisi muscolare esso ingrana in maniera diretta come attivatore della fosforolisi.

Secondo Parnas e collaboratori (Bull. Soc. Chim. Biol. 9-10-1936), l'ATF interverrebbe nella trasformazione dell'estere esosio-monofosforico in estere esosio-difosforico secondo la seguente equazione:

2 esosio-monofosforico + ac. adenosintrifosforico = 2 estere esosio-difosforico + ac. adenilico;

mentre l'estere esosio-monofosforico deriverebbe senz'altro dalla reazione tra glicogeno e fosfati:

2 glicogeno + 2 PO^4H^3 = 2 estere esosio-monofosforico.

Successivamente l'acido adenilico sarebbe rigenerato ad ac. adenosintrifosforico per azione della fosfocreatina:

ac. adenilico + 2 fosfocreatina = ac. adenosintrifosforico + 2 creatina.

Nel contempo l'ATF potrebbe mettere in libertà dei gruppi fosforici.

La risultante di questa catena di reazioni, detta di avviamento, porterebbe alla formazione dell'estere esosio-difosforico, substrato iniziale dello smembramento glicolitico. Accanto a questa avrebbe luogo un'altra catena di reazioni (fase stazionaria), nella quale, fra l'altro, l'ATF sarebbe ricostituito dall'ac. fosfopiruvico derivante dall'esosio-difosfato attraverso il triosiofosfato e l'ac. fosfoglicerico:

2 ac. fosfopiruvico + ac. adenilico = ac. adenosintrifosforico + 2 ac. piruvico.

Non è qui il caso di addentrarci nello studio dettagliato del chimismo muscolare, la somma delle cui reazioni in definitiva può così essere formulata:

3 glicogeno + 3 H^2O = 6 ac. lattico.

L'ac. lattico verrebbe in parte ossidato con formazione di CO^2 e H^2O e forte liberazione di energia (calore di restauro), e in parte risentetizzato a glicogeno.

Ci basta di aver segnalato alcune delle fasi più salienti in cui interviene l'ATF, il quale deve essere, secondo le vedute di Parnas, assieme alla fosfocreatina sempre ricostituito perchè possa avvenire la fosforolisi di altro esosio.

Come si vede da questo cenno sommario che abbiamo fatto delle più recenti ricerche l'ATF deve essere considerato come un prodotto di fondamentale importanza per la fisiopatologia muscolare.

Ci è parso pertanto non privo di interesse lo studio del comportamento dell'adenin-nucleotide e delle purine libere nel sangue di alcuni miopatici, di alcuni diatesici e di alcuni diabetici con atrofie muscolari, capitati alla nostra osservazione nel periodo febbraio-giugno 1938.

Sono già consegnate alla letteratura le ricerche di Nevin, Brain (57, 239, 1934), il quale su materiale autoptico ha trovato nella distrofia muscolare pseudoipertrofica una notevole diminuzione del contenuto in ac. adenosintrifosforico dei muscoli, che si accentua vieppiù facendo compire sotto stimolo ad essi un lavoro.

Reperti analoghi hanno riferito anche Collazo, Barbudo e Torres (Dtsch. med. Wschr. I 51 1936) Debré, Marie e Nachmannsohn (C. R. Acad. Sc. Paris 202 520 1936) e Jimenez-Diaz (I int. med. Woche in der Schweiz. ed. Schwabe, Basel, 1936 pag. 448).

Per le nostre ricerche ci siamo serviti del metodo di Kerr e Blish (J. of Biol. Chem. 98 1932), già largamente sperimentato che si fonda sulla precipitazione elettiva del nucleotide per mezzo dello uranio, e delle purine libere per mezzo del bisolfito di sodio. Per quanto riguarda la tecnica e la parte dottrinaria, rimandiamo a un precedente lavoro (Di Marco-Santagati: Policlinico Sez. Med. 1938) in cui, fra l'altro, figura la media dei valori riscontrati in diversi soggetti normali, che per l'azoto nucleotidico (N N) si aggira intorno a mg. 5,46 % e per l'azoto delle purine libere (P N) intorno a mg. 0,84 %.

La casistica di cui riferiremo in questa nota (Tab. I) comprende: 16 casi di atrofia muscolare primitiva (rispettivamente del tipo Duchenne, Landouzy-Déjérine, Erb e Leyden-Moebius e misto), 4 casi di atrofia muscolare spinoneurale del tipo Hoffmann, Charcot-Marie, 1 caso di miastenia grave, 5 casi di miopatia primitiva latente, secondo la definizione di Meldolesi, 4 casi di diabete mellito con atrofie muscolari di grado diverso.

Le determinazioni sono state eseguite su campione di sangue prelevato a soggetto digiuno da 12 h e tenuto, per qualche giorno prima, a dieta apurinica. I valori segnati per lo più rappresentano la media di due o più esami praticati in giorni diversi.

Come risulta evidente dalla Tabella I, nel 100 % dei casi di atrofia muscolare primitiva esiste un notevole aumento a carico dell'NN, con cifre oscillanti da un minimo di mg 6,02 per 100 cc a un massimo di mg. 9,80.

In tutti i soggetti presi in esame non esistevano apprezzabili alterazioni della crasi sanguigna, della funzionalità epatica, ecc.; fattori questi che, come è noto, possono avere notevole influenza sul tasso dell'NN.

TABELLA I.

Caso	DIAGNOSI	N N mg. %	P N mg. %
1. Riccardo D. S. . .	Atrof. M. P. pseudoipertrofica (Varietà Duchenne)	7,00	0,70
2. Ettore N	Atrof. M. P. scapolo-omerale (Varietà Erb)	6,86	1,26
3. Pietro N.	Atrof. M. P. scapolo-omerale (Varietà Erb)	6,86	0,98
4. Ferdinando T. . .	Atrof. M. P. pseudoipertrofica (Varietà Duchenne)	7,28	0,84
5. Giovanni C. . . .	Atrof. M. P. pseudoipertrofica (Varietà Duchenne)	7,14	0,77
6. Mario P.	Atrof. M. P. (Varietà Leyden-Moebius)	7,21	0,91
7. Giuseppe N. . . .	Atrof. M. P. pseudoipertrofica (Varietà Duchenne)	7,00	1,19
8. Teresa S.	Atrof. M. P. (Varietà Landouzy-Déjérine)	9,80	0,84
9. Giovanni T . . .	Atrof. M. P. pseudoipertrofica (Varietà Duchenne)	7,28	0,84
10. Eriberto G.	Atrof. M. P. pseudoipertrofica (Varietà Duchenne)	6,02	0,56
11. Guglielmo L. C. .	Atrof. M. P. (Varietà Leyden-Moebius)	6,72	0,63
12. Carlo D. V.	Atrof. M. P. pseudoipertrofica (Varietà Duchenne)	7,21	0,84
13. Giuseppe P. . . .	Atrof. M. P. pseudoipertrofica (Varietà Duchenne)	6,79	2,94
14. Raffaele F.	Atrof. P. M. (Varietà Landouzy-Déjérine)	8,54	0,56
15. Giovanni M. .	Atrof. M. P. (Varietà Leyden-Moebius)	7,14	0,70
16. Rosa B.	Atrof. M. P. (tipo misto)	6,44	0,63
17. Antonietta I. . . .	Atrof. spino-neurale (Tipo Hoffmann-Charcot-Marie).	5,88	0,56
18. Odoardo C	Atrof. spino-neurale (Tipo Hoffmann-Charcot-Marie).	5,81	1,26
19. Fedora C.	Atrof. spino-neurale (Tipo Hoffmann-Charcot-Marie).	5,60	0,70
20. Luigi G	Atrof. spino-neurale (Tipo Hoffmann-Charcot-Marie).	4,83	0,70
21. Teresa P	Miastenia grave	4,48	0,77
22. Anita T.	Miopatia primitiva latente	6,58	0,77
23. Ines G.	Miopatia primitiva latente	6,51	0,63
24. Stuarda P.	Miopatia primitiva latente	5,25	1,05
25. Maria D. V.	Miopatia primitiva latente	6.03	0,84
26. Giulia P.	Miopatia primitiva latente	5,25	0,70
27. Camilla M.	Diabete mellito con atrofia muscolare	4,20	0,70
28. Enrica M.	Diabete mellito con atrofia muscolare	5,74	0,84
29. Maria C.	Diabete mellito con atrofia muscolare	6,09	1,05
30. Carmela B.	Diabete mellito con atrofia muscolare	5,04	0,91

Il comportamento del PN, per converso, non ha nulla di caratteristico, ove si eccettui che accanto a dei valori normali e perfino al di sotto della norma, sporadicamente, possono esserci dei notevoli rialzi (caso 2, 13).

Nelle forme di atrofia muscolare di origine spino-neurale, sebbene esista un certo aumento dell'NN, che d'altra parte non è sempre costante (caso 20), questo non raggiunge mai i valori segnalati nella forma primitiva o protopatica. Anche in questi soggetti nulla di notevole si osserva a carico del PN.

Nel caso di miastenia grave, invece, tanto l'NN che il PN sono inferiori alla norma.

Nella miopatia primitiva latente è innegabile, in un'alta percentuale di casi, uno spostamento dell'NN e talora financo del PN verso un livello abbastanza elevato. Nel caso 22 e 23 sono state registrate medie di azoto nucleotidico rispettivamente di mg. 6,58 6,51 che quasi mai si incontrano nelle condizioni normali.

Anche nei casi di diabte mellito con nette alterazioni muscolari del tipo atrofico, controllate radiograficamente secondo la tecnica usata dai Meldolesi, esiste una certa tendenza verso le cifre alte che non sono, però, in nessun modo raffrontabili con quelle trovate nella forma di miopatia primitiva.

Nella Tabella II sono riportati i risultati di alcune esperienze complementari.

TABELLA II.

Caso	DIAGNOSI	Prima adrenalina		Dopo adrenalina	
		N N mg. %	P N mg. %	N N mg. %	P N mg. %
1. Ettore N.	Atrofia M. P.	6,65	0,70	7,00	0,70
2. Riccardo D. S. . .	Atrofia M. P.	6,79	0,77	7,35	0,84
3. Giulia P.	Miopatia primitiva latente .	5,25	0,70	5,25	0,84

		Prima dello sforzo		Dopo sforzo	
		N N mg %	P N mg %	N N mg %	P N mg %
4. Eriberto G.	Atrofia M. P.	6 02	0,56	6,09	0,63

In 2 soggetti affetti da atrofia muscolare primitiva, l'introduzione per via endomuscolare di 1 mg. di adrenalina ha provocato dopo 3/4 d'ora una elevazione dell'NN, mentre il PN è rimasto pressocchè invariato. La stessa prova in un caso di miopatia primitiva latente ha dato risultato in tal senso negativo.

Non è eccezionale però (ricerche inedite) che anche degli individui perfettamente sani, sottoposti allo stesso esperimento possano reagire accusando un modico aumento tanto dell'NN quanto del PN. Tuttavia nel caso 2, questa elevazione è più rilevante che di norma.

Anche lo sforzo può esercitare una certa influenza sul contenuto in nucleotide e purine libere del sangue. La nostra esperienza limitata a un solo caso non ci consente comunque di formulare un giudizio preciso in proposito.

Discussione.

Se passiamo ora a considerare i risultati più importanti delle ricerche sopraelencate, anzitutto vien fatto di domandarsi attraverso quale meccanismo di azione nella atrofia muscolare progressiva può aver luogo il cospicuo aumento dell'NN del sangue. Nell'assenza di profonde alterazioni della crasi sanguigna, della funzionalità epatica, ecc. che possono influire, come è esposto nel lavoro già citato, sul contenuto in nucleotide, due condizioni qui principalmente devono entrare in discussione: lo stato di atrofia muscolare e la quantità di mioglobina legata ai muscoli.

E' merito sopratutto di Meldolesi e suoi collaboratori di avere richiamato l'attenzione e particolarmente insistito sul fatto, che è venuto così ad assurgere a criterio discriminativo nella diagnostica differenziale delle miopatie, che il tenore in mioglobina di un muscolo distrofico in via primitiva è patologicamente diminuito in confronto a quello che si riscontra nelle forme nevritiche mielopatiche, ecc. Il colore carne di pesce che presentano i muscoli della prima a differenza di quelli della seconda categoria è dovuto appunto al difetto del pigmento rosso o mioglobina.

Che l'atrofia muscolare non sia per se stessa la causa precipua dell'aumento del nucleotide risulta dal fatto che nelle forme di Hoffmann Charcot-Marie, che clinicamente pure erano contrassegnate da più gravi fatti disintegrativi a carico della muscolatura, il nucleotide non raggiunge mai i fastigi delle forme protopatiche.

Delle due condizioni che abbiamo menzionato quindi, quella che forse più in maniera diretta entra in causa nel determinismo del quadro biochimico segnalato, è la mioglobina.

Secondo le attuali nozioni sul chimismo muscolare e in base ai dati esposti, si può pensare con molta verosimiglianza che nelle miopatie essenziali il muscolo abbia perduto, consensualmente alla perdita della mioglobina, i normali poteri di sintesi e risintesi di tutte quelle sostanze che entrano in giuoco nei processi chimici e fisicochimici della contrazione. La creatinuria di questi soggetti, la povertà dei loro muscoli in glicogeno fosfocreatina acido adenosintrifosforico ecc. (Nevin), stanno perfettamente in chiave con questa maniera di vedere, che, tuttavia, deve essere considerata alla stregua di un'ipotesi di lavoro fintantochè ulteriori ricerche non ne convalidano, eventualmente, la giustezza.

La ipernucleotidemia sarebbe principalmente, secondo questa concezione, un indice del difetto dei poteri di risintesi del muscolo. L'ATF non verrebbe ricostituito nella misura e con le modalità che contribuiscono ad assicurare la perfetta efficienza dell'attività muscolare. Esso passerebbe nel circolo allo stato di acido adenilico o inosinico per essere successivamente in parte degradato verso quei prodotti che rappresentano gli ultimi termini del metabolismo purinico. In questo senso depone anche il reperto di Weber e Schuler (Z. f. d. ges. exp. Med. 102, 1937) che in un caso di *Dystrophia musculorum* progressiva hanno trovato un notevole aumento a carico delle purine libere e del nucleoside del sangue.

Per quanto riguarda le forme di miopatia latente esistendo quivi, come ha principalmente dimostrato Meldolesi (Dtsch. med. Wschr. 44, 1937), alterazioni metaboliche identiche qualitativamente se non quantitativamente a quelle che si incontrano nello stato di malattia dichiarata, è facile spiegarsi attra-

verso lo stesso meccanismo di azione, l'aumento dell'NN che abbiamo segnalato in alcuni di questi soggetti.

La rilevante mobilizzazione di nucleotide che si è ottenuta nel caso 2, della Tabella 2, dopo iniezione di adrenalina con molta probabilità sta a denotare, tra l'altro, che nelle miopatie primitive tra muscolo e acido adenilico esistono dei legami meno tenaci che non in condizioni normali. Che dopo adrenalina indipendentemente dai muscoli possano intervenire altri fattori (leucocitosi, ecc.) nel determinare questo fenomeno, non vi è dubbio, ma questi non spiegano perchè esso poi debba essere di differente entità nei normali e nei miopatici.

A conclusione di queste ricerche possiamo dire che lo studio del nucleotide e delle purine libere nel sangue, nelle miopatie, è del più alto interesse teorico e pratico in quanto che oltre a convalidare la fondamentale importanza che l'ATF ha per la funzione muscolare, ci consente in certo modo di potere meglio definire etiopatogeneticamente la loro individualità clinica ed avere un altro elemento di giudizio per la diagnosi differenziale tra forme primitive e forme nevritiche, mielopatiche, ecc.

RIASSUNTO.

L'acido adenosintrifosforico, secondo le più moderne vedute, ha una grande importanza come attivatore della fosforolisi nella demolizione del glicogeno muscolare.

Nelle atrofie muscolari primitive esiste nel sangue costantemente un aumento notevole dell'azoto nucleotidico (NN) dosato con il metodo di Kerr e Blish. L'azoto delle purine libere (PN), viceversa, si presenta in eccesso solo in una certa percentuale di casi.

Anche nelle miopatie latenti, secondo la definizione di Meldolesi, esiste spesso un netto aumento dell'NN.

Nelle forme di atrofia muscolare neurogena, in alcuni casi di diabete mellito con atrofie muscolari multiple, per quanto vi sia una tendenza ai valori alti, l'NN non raggiunge quasi mai il livello delle forme protopatiche.

Poichè queste ultime sono caratterizzate dalla estrema povertà in mioglobina della fibra muscolare, si può pensare che in rapporto a ciò il muscolo malato difetti di quei processi di risintesi attraverso i quali, fra l'altro, dovrebbe essere assicurata la ricostruzione della molecola dell'acido adenosintrifosforico. Ne deriva che nelle forme primitive l'acido adenilico, che si forma a spese dell'ATF, dopo che questo ha ceduto gruppi fosforici, passa nel circolo per essere forse successivamente in parte degradato verso quei prodotti che rappresentano gli ultimi termini del metabolismo purinico.

L'iniezione di adrenalina determina in qualche caso di atrofia muscolare protopatica un notevole innalzamento dell'azoto nucleotidico. Lo sforzo muscolare ha effetti in questo senso di gran lunga inferiori.

Lo studio delle frazioni puriniche nel sangue può pertanto essere considerato della più alta importanza nel senso che, quando non siano presenti altri fattori che possono influire sul tasso dell'NN e del PN (alterazioni della crasi sanguigna, della funzionalità epatica, ecc.), contribuisce in certo modo a potere meglio definire dal punto di vista etiopatogenetico il complesso quadro clinico delle miopatie, e ci fornisce un elemento fra i più attendibili per differenziare le forme primitive, dalle forme spino-neurali, mielopatiche, ecc.

III.

SANATORIO POPOLARE « V. CERVELLO » DI PALERMO

La broncospirochetosi del Castellani in Sicilia.

Note pratiche (1).

Prof. Dott. VINCENZO FICI, direttore.
Libero docente di Patologia spec. medica e di Tisiologia nelle R. Università

Dopo che il Castellani, nel 1905, ripetutamente esaminando, nell'isola di Ceylon, l'espettorato di due indigeni emottoici, tracciò il nosografismo della broncospirochetosi, la nuova entità morbosa, pure essendo stata messa in dubbio o negata da qualche A. (quali Pons, Mühlens e Manson-Balvi), venne, negli anni successivi e fino ai nostri tempi, documentata attraverso una numerosa casistica e dello stesso Castellani e di altri studiosi.

Descritta in Africa, in America, in Asia, in Oceania, fu osservata in Europa, per la prima volta nel 1915, precisamente in Serbia e poscia in altri paesi balcanici. A breve distanza di tempo fu ancora riconosciuta presso altre nazioni quali il Belgio, la Francia, la Germania, la Grecia, l'Inghilterra, l'Olanda, il Portogallo, la Romania, la Russia, la Scandinavia ecc. Può dirsi adunque che sia stata segnalata non solo nelle zone a clima tropicale e subtropicale, ma anche in quelle a clima temperato e perfino freddo.

L'ipotesi del Besson secondo cui la broncospirochetosi sia stata importata in Europa, durante la grande guerra, da uomini di colore, è rimasta non dimostrata, mentre vi sono AA. (Jacono, Cannavò), i quali giustamente ritengono, sulla guida delle sopracitate distribuzioni geografiche, che, l'affezione essendo molto diffusa, debba considerasi anche propria dei paesi nostri.

In Italia la prima osservazione è stata pubblicata da Ragazzi nel 1916. Ne sono seguite altre in varie regioni, quali il Veneto, l'Emilia e la Romagna, l'Umbria, la Basilicata, la Calabria, la Campania, l'Alto Adige. La conoscenza della malattia devesi a: Dragotti, Jacono, Trocello, Nasso, Riccitelli, Caputi, Ghetti, Franchini, Morettini, Maderna, Pancrazio, Dagnini e Strozzi, Di Marco, Giordano, Parise, Muggia. Rossi, Cesarano, Timpano, Talia, Franco, Guerricchio, Mucci, Paroni e Marongiu, Decleva, Barasciutti, Girolami. In Sicilia i primi rilievi clinici sono stati accertati dalla Scuola di Maurizio Ascoli. Fichera, nel 1929, ha pubblicato i primi tre casi dimostrando l'esistenza della malattia nella parte orientale dell'isola. Successivamente hanno visto la luce gli studi di Cannavò e quelli di Cannavò e Cola, con i quali è stata dimostrata la presenza dell'infermità nella Sicilia occidentale e ne è stato

(1) Comunicazione alla Sezione siciliana della Federazione naz. it. fascista per la lotta contro la tubercolosi; seduta del 12 giugno 1938-XVI in Palermo.

per la prima volta definito il quadro radiologico. Allo stesso Cannavò si deve un eccellente lavoro monografico, pubblicato nel 1937.

Intanto, anche fuori degl'Istituti universitari, la particolare forma morbosa ha richiamato l'attenzione di qualche sanitario. Il Pizzolato ne ha reso noto un caso, diagnosticato con mezzi propri in S. Margherita Belice, vale a dire in un centro abitato appartenente alla Sicilia meridionale.

L'odierna riunione promossa dalla Sezione regionale siciliana della Federazione nazionale italiana fascista per la lotta contro la tubercolosi, ha il precipuo scopo di illustrare ulteriormente la broncospirochetosi del Castellani nei quadri della patologia regionale.

Invero, se consideriamo la letteratura italiana sull'argomento, abbiamo agio di accorgerci come la casistica dei vari AA. non sia stata mai numerosa; può dirsi, in generale, che essa abbia raccolto delle segnalazioni sulla distribuzione della malattia nel nostro paese, ma non abbia ancora concorso ad una più estesa nozione della sua frequenza. Sotto questo punto di vista possiamo affermare che il primo tentativo è proprio quello del Cannavò.

L'assise odierna si ripromette di incrementare codesto tentativo. E ciò anche per rendere palesi quelle varianti che, eventualmente, per influenze di fattori ambientali, possano essersi manifestate nelle caratteristiche di insorgenza e di decorso, vale a dire nelle forme cliniche della malattia. L'una nozione e l'altra conducono ad un corollario, la cui pratica utilità è di grande interesse; quello cioè di rendere edotti i medici esercenti del valore nosografico regionale della broncospirochetosi, affinchè di essa tengano conto nelle loro elaborazioni diagnostiche riguardanti le malattie dell'apparecchio respiratorio. In tale modo sarà possibile la tempestiva e precoce differenziazione dell'affezione, col vantaggio del tempestivo e precoce intervento terapeutico, dal quale potranno risultare notevolmente limitate ed in prosieguo di tempo forse anche eliminate le forme più gravi, quelle cioè resistenti alle cure od addirittura incurabili. Così ancora si potrà fare la profilassi di quelle sequele morbose che, per la loro cronicità e per la insuscettibilità ai vantaggi di qualsiasi applicazione terapeutica, debbono essere considerate come non meno gravi delle stesse forme incurabili.

Queste considerazioni ci hanno incoraggiato a prendere in esame la casistica risultante dal nostro esercizio professionale. Le diagnosi sono state elaborate con quella rapidità che è necessariamente legata alle esigenze dell'esercizio stesso. Tuttavia ci è sembrato che il numero non scarso di broncospirochetosi da noi raccolte meritasse di essere esaminato, sulla guida degli appunti che è nostra abitudine di inserire nei quaderni di consultazione, per trarne quegli elementi di esperienza pratica, per quanto poco numerosi, che potessero fornire un modesto contributo a quelle conoscenze che formano il programma dell'odierna riunione.

Osservazioni etio-patogenetiche.

I casi di broncospirochetosi del Castellani venuti alla nostra osservazione sono stati in numero di 40. La diagnosi è stata fatta a cominciare dall'anno 1934. Non escludiamo che altri individui, in precedenza, siano stati riconosciuti affetti da bronchite spirosomica; tuttavia non deve essersi trattato che di un numero assai scarso di infermi, dei quali non abbiamo creduto utile fare ricerca nei nostri appunti di consultazione.

Della totalità dei casi, sono stati riconosciuti: 1 nel 1934; 2 nel 1935; 8 nel 1936; 20 nel 1937 e 9 nel 1° semestre del presente anno 1938. Codesta progressione numerica non deve intendersi quale testimonianza di una rapida inconsueta diffusione della malattia. Essa può in parte ricollegarsi ad una casuale maggiore affluenza di individui affetti dalla stessa malattia. In parte invece deve intendersi quale personale perfezionamento nella discriminazione differenziale, appoggiato alla nozione dell'esistenza regionale della broncospirochetosi.

Dei 40 soggetti, tre provenivano da territori extraisolani; precisamente trattavasi di due giovani signore, l'una di Gagliano Castelferrara, l'altra di Monfalcone e di un giovanissimo suddito libico residente in Susi (Tunisia). Gli altri soggetti in numero di 37 (sui quali abbiamo raccolto le osservazioni etio-patogenetiche), erano invece siciliani residenti nell'isola. Essi presentavano la seguente distribuzione per provincie: 16 appartenevano alla provincia di Palermo (9 alla città di Palermo, ed 1 rispettivamente ai Comuni di Collesano, Misilmeri, Ficarazzi, Ficarazzelli, S. Giovanni Gemini, Prizzi, S. Flavia); 7 alla provincia di Trapani (1 rispettivamente alla città di Trapani, Mazzara del Vallo, Castelvetrano, Alcamo ed ai Comuni di Campobello di Mazzara, Calatafimi, Castellammare del Golfo); 10 alla provincia di Agrigento (3 alla città di Sciacca, 2 al Comune di Casteltermini ed 1 rispettivamente ai Comuni di Racalmuto, Sambuca di Sicilia, Burgio, Favara, Montallegro); 3 alla provincia di Caltanissetta (rispettivamente alla città di Caltanissetta e dai Comuni di Resultano e Riesi); 1 alla provincia di Messina (Comune di S. Stefano di Camastra).

Codesta distribuzione ci consente di confermare che la broncospirochetosi è sicuramente diffusa in tutta la Sicilia occidentale. Attentamente considerando i singoli abitati, si è potuto dedurre che una buona parte dei casi apparteneva a centri costieri (16 e cioè 43.24 % degl'infermi, così distribuiti: 9 in Palermo, 1 rispettivamente in Trapani, Mazzara del Vallo, Castellammare del Golfo, S. Stefano di Camastra, 3 in Sciacca), mentre un numero alquanto maggiore (corrispondente al 56.75 %), apparteneva ad abitati posti in territori più o meno interni dell'isola.

La diffusione adunque è periferica e centrale ad un tempo e, se consideriamo la diversa ubicazione delle città e dei comuni in ciascuna provincia, possiamo dire che essa penetra all'incirca in tutte le zone della Sicilia occidentale.

La distribuzione secondo il sesso è risultata di 24 uomini e 13 donne. La distribuzione secondo l'età nei due sessi, ci ha fatto raccogliere le seguenti cifre: fra 20-30 anni, uomini 5, donne 5; fra 31-40 anni, uomini 11, donne 3; fra 41-50 anni, uomini 5, donne 2; fra 51-60 anni, uomini 2, donne 2; si sono aggiunti infine una donna di 67 anni ed un uomo di 76. Sembra adunque evidente, anche nei nostri infermi, la maggiore frequenza nel sesso maschile, come afferma il Ceconi nel « Trattato di Medicina interna », edito per i tipi della S. A. Minerva Medica, mentre non sembra del pari evidente la grande preferenza per i soggetti giovani. Infatti il maggiore numero di ammalati si è raccolto fra 31 e 40 anni di età (14 : 37, cioè il 35,13 %); a codesto primo gruppo ne è seguito un secondo, meno numeroso (10 : 37 = 27,02 %), per le età fra 20-30 anni, mentre, per i due decenni fino a 60 anni, le cifre sono state minori; ma anche la vecchiaia è stata rappresentata nella statistica.

Forse nel sesso femminile la preferenza stabilita dal Ceconi è alquanto più chiara; tuttavia non bisogna dimenticare che il nostro gruppo femminile è piuttosto scarso e che i risultati della frequenza per età possono essere alquanto dominati da una certa casualità nelle singole formazioni distributive. Del resto quanto qui diciamo è da tenere presente per tutti i dati statistici su cui verte la nostra disamina. Per quanto infatti 37 casi di broncospirochetosi costituiscano una base sufficientemente numerosa per una rassegna regionale, bisogna tuttavia convenire che la base stessa può statisticamente difettare per le dimostrazioni percentuali di cui man mano ci occupiamo, ond'è che esse potrebbero, al paragone con i calcoli dedotti da un gruppo più numeroso di infermi, presentare spiegabili varianti.

Riferendoci ancora alle età, constatiamo che la minima, sia per gli uomini che per le donne, è stata quella di 20 anni. Nella stessa monografia del Cannavò, risultano ugualmente i 20 anni come limite minimo di età degl'infermi esaminati.

Si potrebbe pensare che codesto limite minimo fosse semplicemente fortuito nelle due statistiche; tuttavia non può sfuggire che a nessuna appartengono infermi di età infantile. Ma poichè i dati sono stati raccolti in consultori prevalentemente destinati ai giovani ed agli adulti, abbiamo voluto fare indagini per acclarare l'eventuale compartecipazione dell'età infantile alla broncospirochetosi.

Ci siamo intanto ricordati delle difficoltà che la ricerca clinica offre nei bambini, a causa della mancanza o della scarsa possibilità di espettorazione spontanea nelle tre infanzie. Per quanto le difficoltà siano in parte superabili con i mezzi già da tempo adoperati per procurarsi l'escreato dei piccoli (provocando il vomito o portando nella faringe un batuffolo d'ovatta sterile, subito dopo il colpo di tosse o adoperando la lavanda gastrica a digiuno, mezzo questo poco adatto per la particolare ricerca della spirocheta del Castellani). E siano ancora più superabili ai nostri giorni, negl'Istituti opportunamente attrezzati, potendosi ottenere, fino ad una certa età, il prelevamento diretto intrabronchiale e la separazione nei due grossi bronchi dei prodotti patologici delle vie respiratorie a mezzo di una adatta sonda (Léon-Kindberg, Lapiné e Adida), oppure con mezzi aventi per base l'uso del broncoscopio (Triboulet, Kanony e Soulas, Leroux, Bezançon, Braun, Soulas, Guillaumin e Cachin).

L'inchiesta, nei limiti in cui è stata potuta attuare, non ha dato esito favorevole. Il prof. Maggiore, ad es., direttore dell'Istituto di Pediatria della R. Università di Messina, ci ha riferito di non avere mai constatato, fra le centinaia dei suoi piccoli degenti, casi di broncospirochetosi. La stessa letteratura sull'argomento è tutt'altro che ricca; ricercando nelle pubblicazioni che ci è riuscito di consultare, abbiamo infatti trovato un caso descritto dal Poggi in un bambino di 4 anni. Pertanto ci sembra degno del massimo interesse che su codesto argomento sia maggiormente attirata l'attenzione degli studiosi, con l'obiettivo di stabilire se la maggiore morbilità spetti realmente agli adulti e se l'età infantile possa esserne in qualche modo più o meno esente.

L'indagine sulle professioni e sui mestieri ci ha fatto stabilire che tutte le donne appartengono al gruppo delle casalinghe. Fra gli uomini abbiamo notato: 4 agricoltori, 1 barbiere, 1 maniscalco, 1 calzolaio, 1 falegname, 1 operaio, 1 meccanico, 1 marinaio, 2 proprietari, 3 commercianti, 1 pensionato, 1 ragioniere, 2 studenti, 1 ingegnere, 1 dottore in lettere, 1 veterinario, 1 me-

dico. Questa analisi ci dimostra come la broncospirochetosi sia diffusa fra individui esercenti i più differenti mestieri e le più diverse professioni ed appartenenti quindi alle più diverse classi sociali.

Poichè è stato scritto (Ceconi), che vi possono essere fattori esterni i quali agiscono come cause predisponenti e determinanti di rilievo più frequente (il freddo, l'inalazione di polveri, di gas velenosi, di fumo di tabacco, ecc.), vogliamo notare come, fra i nostri infermi, siano di quelli i cui mestieri possono esercitare un'influenza predisponente sulle vie respiratorie, sopratutto per inalazioni di polveri diverse (agricoltore, maniscalco, falegname, meccanico). Uno dei commercianti è direttore di una fabbrica di cemento; infine l'unico ingegnere della nostra casistica ha ripetutamente insistito per fare rilevare che le prime manifestazioni della sua infermità (manifestazioni emoftoiche), ebbero luogo dopo ripetute inspirazioni di cloro, avvenute, per ragioni di lavoro, in una fabbrica chimica.

Qui giunti ci conviene di esaminare la possibile sorgente del contagio, sopratutto per trarre qualche conclusione circa la questione della origine dell'infermità. Non abbiamo potuto svolgere un'apposita inchiesta presso ciascuno dei nostri ammalati e quindi ci mancano le indicazioni che ciascuno di essi avrebbe potuto fornire circa gli eventuali soggiorni fuori dell'isola, specialmente in zone riconosciute infette e sulla loro durata.

Ma queste indicazioni, se anche fossero in nostro possesso, non potrebbero forse che solo in parte risolvere il quesito postoci. Bisognerebbe infatti che ogni ammalato, che avesse fatto di tali soggiorni, potesse dimostrarci, all'indagine anamnestica, di avere cominciato a soffrire disturbi riferibili alla broncospirochetosi o durante il soggiorno stesso od almeno subito dopo. Ove ciò non risultasse, nulla vieterebbe di pensare che l'infezione avesse potuto trarre inizio nell'ambiente di abituale dimora e non nel soggiorno extraisolano.

E però, considerando i mestieri e le professioni, possiamo avere un altro filo conduttore indiretto per la nostra indagine. Pure ammettendo che, nel gruppo maschile, vi siano stati individui (quali il marinaio, i commercianti, i professionisti), i quali abbiano potuto compiere viaggi e soggiorni fuori dell'isola, durante i quali si siano eventualmente infettati, resta un altro gruppo di soggetti per i quali tali possibilità si debbono considerare molto ridotte od addirittura nulle. Così dicasi per gli artigiani e, sopratutto, per gli agricoltori, di cui è ben noto l'attaccamento alla propria terra.

Ma se anche tutte queste considerazioni non bastassero, vi è il gruppo femminile (13 donne), formato esclusivamente di casalinghe, di soggetti cioè che sicuramente non hanno mai abbandonato il focolare domestico. Possiamo adunque ammettere che, non avendo una buona parte, certamente più della metà del nostro gruppo, avuto mai possibilità di lasciare l'isola, certamente codesti soggetti dovettero contrarre l'infezione nel loro ambiente di abituale dimora. Vi sono pertanto sufficienti dati per presumere come, nei nostri casi, debba essersi trattato di infezioni locali od autoctone e quindi per concludere che la broncospirochetosi debba considerarsi endemica nella Sicilia occidentale.

Ciò nonostante codesta endemia ha dovuto trarre origine da importazioni extraisolane. Nulla si oppone infatti a che si pensi che le importazioni siano avvenute e continuino anche ad avvenire. Sotto questo punto di vista condivi-

diamo l'opinione di Cannavò che la vicina costa africana stia ad assicurare cotali importazioni. Ma, *a latere* di esse, vale a dire *a latere* della primitiva sorgente dell'infezione (da importazione), un'altra sicuramente ne esiste a tipo autoctono e fonte dell'endemia.

Non abbiamo avuto occasione di constatare casi di contagio familiare di cui esistono in letteratura esempi interessanti (Cannavò, Violle, Farah). Neanche abbiamo accertato casi di contagio vicinale. Di quest'ultimo tipo il riconoscimento non sempre è facile, potendo l'indagine anamnestica fallire per ragioni molteplici; ond'è che, pure non essendo sicuri della costante inesistenza della possibilità del contagio vicinale, dobbiamo ritenere i nostri casi come isolati, non riallacciabili cioè ad altri precedenti. È questa del resto una caratteristica dell'endemia, riconosciuta, almeno in certe sue fasi, non già come reale, bensì come apparente e ciò date le conoscenze etio-patogenetiche oggi accettate nei riguardi della broncospirochetosi.

Altre considerazioni sull'etiologia esporremo più oltre, trattando della diagnosi.

Osservazioni cliniche.

Le forme osservate nella totalità dei nostri infermi (compresi anche i tre provenienti da territori extraisolani), sono state tutte croniche. Dalle indagini anamnestiche è risultato che ben pochi ammalati ricordavano di avere sofferto sintomi che autorizzassero di pensare ad un inizio acuto o sub-acuto dell'infermità, mentre uno soltanto ha riferito su una bronco-polmonite che gli sarebbe stata diagnosticata dal medico curante all'inizio delle sofferenze per le quali si è presentato alla consultazione. Nella grande maggioranza dei casi adunque l'inizio della infermità ed il suo decorso sembra che siano stati a tipo cronico.

Qualche considerazione degna d'interesse possiamo fare su alcuni dei principali sintomi.

Tosse ed espettorazione. — In tutte le monografie ed in tutti i trattati si legge che codesti sintomi sono costanti in tutte le forme di broncospirochetosi. Vi possono essere varianti sia per l'uno che per l'altro; per quanto riguarda la tosse si possono notare manifestazioni a diverse ore del giorno o della notte, frequenza maggiore o minore, intensità più o meno molesta, periodi di quasi completa remissione alternati con periodi di ripresa più o meno lunghi a frequenza variabile; per quanto riguarda l'espettorato, che fedelmente accompagna la tosse, si possono constatare modificazioni nella quantità (per lo più scarso, ma talvolta più o meno abbondante e perfino assai abbondante, con periodi più o meno alternati ed intermittenti in cui la quantità può presentare tutta la gamma della variabilità ed anche una quasi completa remissione) e nella qualità (muco-salivare, muco-purulento con variabile prevalenza o del muco o del pus, nettamente purulento, talvolta più o meno commisto a sangue o prevalentemente emorragico, con maggiore frequenza del tipo muco-salivare o di quello mucoso scarsamente purulento).

Anche nei nostri infermi abbiamo constatato quasi tutte codeste varianti. Non ci risulta invece che sia stato descritto alcun caso, come quello da noi studiato in una signora trentenne, la quale, approssimativamente da circa due anni, si lagnava di tosse secca, stizzosa e di dolori gravativi o puntori all'emi-

torace destro; questi ultimi a volte davano all'inferma la sensazione di trafitture che attraversassero l'emitorace in direzione sagittale all'altezza dell'ilo polmonare. È stata difficile impresa il potere ottenere una piccola quantità di espettorato, con l'impiego di espettoranti. La ricerca della spirocheta bronchiale del Castellani diede risultato positivo e la cura eseguita in base a codesto risultato ebbe ragione e della tosse secca e delle algie toraciche.

Febbre. — È stato detto che frequentemente la broncospirochetosi cronica decorre in apiressia e che anzi una delle caratteristiche che deve indurre a sospettare l'infermità è il contrasto fra la sintomatologia bronchiale, specialmente se accompagnata da manifestazioni emorragiche, e la frequente mancanza di movimenti febbrili, come anche di altre turbe funzionali generali. Nei nostri infermi, movimenti febbrili sono stati constatati 14 volte (35 % della totalità dei casi), quasi sempre a tipo di febbricole vespertine. Ci è stato anche riferito su elevazioni febbrili più cospicue, fino a 38°, che si sono manifestate a periodi intercorrenti, irregolari, oppure, come diremo più oltre, in coincidenza con l'emoftoe.

Su questa statistica crediamo di dovere elevare le nostre riserve; come anche crediamo che esse dovrebbero forse essere estese a quanto è stato scritto sull'argomento. Se gli ammalati (i quali dalla cronica infermità, per se stessa spesso non grave, non sono impediti che raramente di attendere alle proprie quotidiane occupazioni), potessero essere rigorosamente ed a lungo sottoposti al controllo termometrico, certamente le minime curve febbrili sarebbero più facilmente registrabili. Vero è che ve ne sono alcuni, i quali, presi da tisiofobia, applicano il termometro ripetutamente, ma essi non sono che una parte dei broncospirochetosici, per lo più quelli a sintomatologia emoftoica; molti altri invece, sofferenti di soli fatti catarrali, non sono indotti ad una attenta osservazione. Ond'è che noi pensiamo che la completa apiressia ammessa per la maggioranza di codesti infermi può, più che altro, essere il risultato di una difettosa osservazione. Noi stessi, in ammalati che riferivano di non avere mai avuto febbre, abbiamo potuto riscontrare la febbricola; mentre, d'altro canto, il rilievo negativo saltuario non ci può rendere sicuri che periodi di piressia non vi siano mai stati. È noto come le lievi elevazioni febbrili (così come talora anche quelle più alte), possono non dare disturbi funzionali e quindi possono sfuggire all'infermo, che, in tale caso, può disinteressarsi del rilievo termometrico sistematico.

Emoftoe. — Le abbiamo riscontrate in 20 ammalati (nel 50 % cioè della totalità dei nostri casi). In maggioranza trattavasi di emoftoe lievi; esse presentavano tutta la possibile gamma di variabilità nei riguardi della ricorrenza (a breve o brevissima oppure a distanza più o meno lunga di tempo, perfino di anni, o con periodi di maggiore frequenza alternati con periodi di scarse o scarsissime emissioni, talvolta anche con manifestazione unica non più ripetutasi, malgrado il persistere delle altre sofferenze), e della quantità (da qualche sputo emorragico o da alcuni sputi emorragici fino all'emissione di qualche boccata di sangue). In 5 casi si è trattato di emoftoe non più lievi, con imponente emissione di sangue in 2.

La sintomatologia emoftoica non è stata frequente, se consideriamo che Castellani e Jacono definiscono come classico il tipo emorragico della bronco-

spirochetosi e lo ritengono quindi il principale, almeno nei paesi tropicali (1). La minore frequenza dell'emottisi sembra che debba ricorrere più specialmente nei paesi temperati; sarebbe pertanto il caso di chiedersi se essa possa ricollegarsi ad una minore attività patogena della spirocheta o meglio ancora ad una modificazione della stessa attività, per ragioni che debbano riferirsi in parte alle influenze di fattori ambientali, in parte a speciali proprietà di reazione dei terreni organici.

Il dato della mancanza dell'emoftoe è comunque da tenere presente nella elaborazione diagnostica, mentre, d'altro canto, l'emoftoe grave non deve *a priori* fare escludere la broncospirochetosi, per volgere più facilmente l'orientamento verso la tubercolosi. Sono stati descritti anche casi di morte in seguito a gravissime emottisi da bronchite spirosomica (Jacono, Franco).

Un altro punto degno di interesse è il rapporto emoftoe-movimento febbrile. Esso non è necessariamente presente, ma esiste in alcuni casi. In 9 dei nostri infermi l'emottisi è stata accompagnata da febbre; essa si è manifestata in soggetti precedentemente apiretici, oppure quale esacerbazione di una precedente febbricola. A volte è stata lieve, a volte più cospicua con elevazioni superanti i 38°. La caratteristica di codeste curve è stata contrassegnata dal ritorno, in un periodo piuttosto breve di tempo, alla situazione termica individuale precedente l'emottisi e ci ha fatto pensare, almeno per alcuni casi, ad una probabile patogenesi da assorbimento.

E poichè vi sono, come si disse, emoftoe apiretiche od emoftoe che non turbano l'eventuale preesistente febbricola (noi ne abbiamo avuto complessivamente 11 casi), crediamo che la conoscenza dei due diversi comportamenti termici debba essere di grande utilità, soprattutto per non distogliere il medico dalla possibilità di diagnosticare la broncospirochetosi, ove si trovi in presenza di emottisi imponente e di febbre alta, durante il decorso di una sintomatologia, comunemente da ascrivere a catarro bronchiale cronico.

Algie toraciche. — Sono state descritte come frequenti e di diverso tipo: gravative più o meno lievi od indeterminate, diffuse od anche localizzate, oppure gravative più o meno intense a tutto un emitorace o nelle zone alte od a diversa altezza in uno o nei due emitoraci; puntori a diversa altezza oppure nella regione del petto, per lo più con periodi di intermittenza più o meno lunghi o con persistenza varia. Nei nostri infermi li abbiamo notati con frequenza relativamente scarsa, pure avendo ammesso che qualcuno avesse dimenticato di riferirne. Oltre al caso più sopra ricordato, di dolore puntorio a trafittura sagittale a livello della proiezione dell'ilo destro, altre sei volte le algie sono state chiaramente accusate o in forma vagante, diffusa, oppure quale dolorabilità a livello del muscolo cucullare o del grande pettorale di destra, o vaganti all'emitorace sinistro o gravative alla spalla sinistra con diffusione al braccio sinistro, o localizzate alla base dell'emitorace sinistro.

Deperimento organico. — È stato piuttosto raro (in tre casi) e quasi sempre di lieve entità. Ciò conferma il contrasto cui quasi tutti gli AA. hanno

(1) Castellani e Rho nel « Trattato Italiano di Medicina Interna » pubblicato, per cura dell' « Istituto biochimico italiano » nel 1931 dalla Società Editrice Libraria di Milano, affermano a pag. 400 del vol. I, che « ...è ben raro che la malattia decorra interamente senza sputi sanguigni ».

accennato fra la sintomatologia locale, specialmente se emottoica, e lo stato generale, quasi sempre senza sofferenza, contrasto che è uno dei dati che può orientare verso la diagnosi.

Questo elemento clinico è da ritenere talmente costante che, nei casi in cui il deperimento diventi accentuato, ci sembra che si possa essere autorizzati a sospettare l'associazione della broncospirochetosi con altre affezioni, che favoriscano il dimagramento, come, ad es., la tubercolosi. Noi abbiamo osservato un evidente deperimento organico per l'associazione con la malaria cronica (1 caso) e con l'amebiasi intestinale (1 caso).

Astenia neuro-muscolare. — I fenomeni di astenia neuro-muscolare sono stati piuttosto rari (3 casi); in qualche infermo abbiamo constatato neuroastenia sia depressiva, sia eretistica, ma non abbiamo potuto stabilirne l'interdipendenza con l'infermità in corso.

Reperti semeiologici. — In 5 casi il reperto fisico dell'apparecchio respiratorio è stato completamente normale. Nella grande maggioranza invece abbiamo riscontrato dati obiettivi che si sono ripetuti con notevole frequenza, sì da farci ritenere che il loro rilievo potesse alimentare un fondato criterio per il sospetto diagnostico.

L'ispezione non ha consentito alcuna osservazione speciale, tranne a volte, una lievissima riduzione dell'escursione respiratoria a livello delle zone alte, per lo più monolaterale, meno spesso bilaterale. La palpazione ha fatto confermare detta riduzione ed ha messo in evidenza, raramente, dolorabilità nelle stesse zone alte.

I dati più costanti sono stati quelli della percussione e dell'ascoltazione. Con la percussione è stato facile stabilire l'esistenza di aree ipofonetiche per lo più monolaterali, talvolta anche bilaterali, interessanti quasi sempre le zone superiori, sia anteriormente che posteriormente, comunque sempre più estese posteriormente; a volte l'ipofonesi ha interessato tutto l'emitorace posteriore; a volte è stata constatata solo nelle sezioni inferiori, cioè alle basi. I dati dell'ascoltazione sono coincisi quasi sempre sulle aree ipofonetiche, ma a volte sono stati percepiti fuori di esse. Sono stati percepiti modico indebolimento del murmure vescicolare e respiro alquanto aspro; quest'ultimo a volte non è risultato localizzato, ma diffuso. Molto costanti (e da ricercare quindi con grande attenzione), sono stati i fini crepitii pleurici, per lo più scarsi e disseminati; meno frequenti i rantoli crepitanti e meno ancora i rantoli a piccole bolle non consonanti in una od in ambo le fasi della respirazione, sempre col carattere di scarsezza e di disseminazione; a volte si sono aggiunti sfregamenti pleurici, specialmente quando l'ipofonesi è stata rilevata alle basi.

In altri casi è stata invece dominante la sintomatologia obiettiva della comune bronchite cronica, con murmure vescicolare indebolito oppure rinforzato ed aspro, ronchi più o meno prevalenti nei tre tipi, rantoli bollari per lo più diffusi ma talora anche circoscritti, spesso nelle sezioni inferiori dei polmoni.

La ragione dei prevalenti fatti obiettivi nelle sezioni alte polmonari devesi trovare, a nostro avviso, nell'esistenza, più frequente di quanto fin'ora non sia stato ammesso nelle forme croniche di broncospirochetosi, di pleuriti secche oppure, con minore ricorrenza, di pleuro-corticaliti indovate nelle zone alte dell'apparecchio respiratorio e decrescenti per sintomatologia dell'alto in

basso, con maggiore estensione posteriore. Possono altre volte essere presenti soltanto pleuriti secche basilari. È opportuno anche ricordare che alcuni dei dati obiettivi sopra citati, specialmente quelli ascoltatori (respiro indebolito ed aspro, rantoli crepitanti, ecc.), possono qualche volta essere dovuti a variabili manifestazioni di atelectasie temporanee circoscritte, da eventuale occlusione dei dotti bronchiali con prodotti di secrezione dei dotti stessi.

In un infermo abbiamo messo in rilievo fatti obiettivi che erano da riferire all'esistenza di bronchiettasie estese in ambo i lobi polmonari inferiori.

Reperti radiologici. — Anche nelle forme croniche della broncospirochetosi si possono constatare reperti del tutto negativi. Nella maggioranza dei casi invece i reperti esistono. Per quanto si tenti ancora di negare un quadro radiologico proprio della broncospirochetosi (è di quest'anno il lavoro del Bagliani pubblicato negli « Atti e memorie della Società Lombarda di Medicina » che conclude recisamente in tale senso), le accurate indagini di Cannavò e Cola e di Epifanio, della Scuola di M. Ascoli, hanno già assolto il problema in senso affermativo e con chiari documenti dimostrativi. Nei nostri reperti ne abbiamo visto ancora una conferma. Gli esami radioscopici possono già servire per l'osservazione di alcuni elementi; così abbiamo messo in evidenza gl'ingrandimenti degl'ili, le striature ed i tralci bronchiali perilari, le ipodiafanie uniformi più specialmente localizzate nelle zone superiori toraciche, ma a volte anche alle basi, dovute ai fatti pleurici di cui dianzi abbiamo trattato.

Con le radiografie vengono confermati e completati i rilievi radioscopici e vengono forniti altresì gli elementi di maggiore dettaglio e di più fine interpretazione. Oltre adunque ai grossi ili, abbiamo notato la maggiore evidenza della trama polmonare, le striature diramantesi dagli ili dovute agl'ispessimenti bronchiali, le ombrette bronchiectasiche a baccello di fagiuolo; codeste striature e codeste ombrette abbiamo osservato non solo nelle zone perilari ma anche in quelle soprailari (nella regione sottoclavicolare) ed in quelle sottoilari (alla base), in posizione tanto più eccentrica quanto più, in generale, anche in quelle soprailari (nella regione sottoclavicolare), ed in quelle sottoilari (alla base), in posizione tanto più eccentrica quanto più, in generale, l'infermità è stata di antica data; infine formazioni micronodulari quali processi più estesi e localizzati della peribronchite fibrosa e ipodiafanie uniformi da fatti pleurici.

Non tutti codesti elementi sono coincisi in uno stesso radiogramma; essi sono stati invece, volta a volta, parzialmente rappresentati e, secondo i casi, sono risultati più o meno numerosi; sono anche mancati del tutto, come già abbiamo accennato, e ciò, in generale, tanto più facilmente è avvenuto, quanto relativamente più recente è stato l'inizio della malattia. Nella nostra collezione, otto radiogrammi appartenenti ad otto diversi individui, sono risultati del tutto normali.

Forme cliniche. — Le forme cliniche della broncospirochetosi cronica sono state variabilmente distinte dagli AA. Jacono, nella sua monografia, ha considerato una forma caratterizzata da espettorato muco-purulento emorragico; un'altra caratterizzata da espettorato purulento; una terza con espettorazione putrida; una quarta asmatica; infine una forma secondaria a rinofaringite spirochetica nella quale si ha un reperto spirochetico speciale.

Franco ha seguito la stessa nomenclatura. Bentes de Carvalho ha citato soltanto la tracheo-bronchite cronica pseudotubercolare. Castellani e Jacono, nel recentissimo « Manuale di Clinica tropicale », hanno classificato 5 forme: emorragica, purulenta, asmatica, putrida, gangrenosa. Cannavò ha distinto: la broncospirochetosi cronica a sintomatologia pseudotubercolare e quella asmatica.

Da un attento esame dei nostri casi, noi abbiamo potuto isolare: 1) forme assai subdole, a sintomatologia frusta od incompleta, di difficile diagnosi (1 caso); 2) forme caratterizzate da un decorso del tutto simile a quello della comune bronchite cronica nelle sue varietà catarrale o purulenta (12 casi); 3) forme pseudotubercolari (17 casi); 4) forme asmatiche (5 casi), fra cui un sottogruppo con enfisema polmonare (2 casi).

La prima, per quanto rara, merita di essere segnalata, poichè ci sembra che non ne siano state finora descritte di simili. Essa è data da un solo caso e si riferisce a quella signora della cui storia più avanti abbiamo fatto un brevissimo cenno. Lagnavasi l'inferma di dolore trafittivo al torace destro e di tosse secca. La caratteristica di questo caso era data dall'espettorazione quasi assente, che solo in minima quantità fu provocata a mezzo di espettoranti. Anche il criterio terapeutico *ex-adiuvantibus* ha sorretto la diagnosi, dalla quale, ad un primo esame, facilmente avremmo potuto allontanarci, appunto per la quasi mancanza del sintoma che è fra i più fondamentali.

La seconda forma è anch'essa degna di attenzione poichè sovente può accadere che essa venga diagnosticata quale bronchite cronica nelle varietà catarrale o purulenta, di cui può presentare tutte le caratteristiche nosografiche. La persistenza della malattia, a causa della mancanza della cura specifica, e l'assenza di manifestazioni emoftoiche più o meno lievi, confermano ancora, nelle successive rivisite, il primo concetto diagnostico e l'infermo è più facilmente condannato alle più gravi complicazioni, quali le bronchiectasie. L'insegnamento che si trae da codesti casi è quello di mai dimenticare la possibile etiologia spirosomica di tutte le bronchiti croniche catarrali o purulente e di provvedere quindi sistematicamente alla ricerca della spirocheta bronchiale nell'espettorato.

Nulla abbiamo da aggiungere nei riguardi delle forme pseudotubercolari, di cui abbiamo riunito un gruppo afebbrile o presunto tale (7 casi), ed un gruppo febbrile (10 casi), poichè sono state queste le più comunemente e più diffusamente descritte, da quando è stato definito il quadro morboso della broncospirochetosi del Castellani.

Più interessanti sono invece le forme asmatiche, poichè ancora poco conosciute, per quanto già individuate dallo stesso Castellani e poscia da Castellani e Jacono, Franco, Castellani e Rho, Cannavò e da altri AA. Trattasi di forme invero meno frequenti fra quelle dovute alla broncospirochetosi; pertanto codesta speciale etiologia dell'asma bronchiale può ancora facilmente sfuggire, ove intenzionalmente non sia prevista nello studio dei singoli casi.

Come ben dice Cannavò, la sintomatologia della broncospirochetosi cronica si intreccia, in codesti infermi, con quella dell'asma e noi aggiungiamo che quest'ultima può presentarsi talvolta nel suo classico quadro, tal'altra invece in forme più o meno fruste. È probabile che l'asma più facilmente ricorra talvolta in soggetti costituzionalmente tarati, come appunto i megalosplancnici neuro-artritici. Noi ne abbiamo visto un caso.

Così ancora abbiamo curato un infermo in cui la manifestazione asma-

tica era rappresentata da un equivalente quasi larvato, di tipo anafilattico. Si trattava di un uomo di 34 anni il quale, in presenza di polveri di cereali, era colto da bruciore retrosternale e da senso lieve di oppressione di respiro. Abbiamo pensato, in via di ipotesi, che, in questo caso, la bronchite spirosomica avesse potuto costituire la condizione speciale locale, vale a dire la spina irritativa della Scuola francese (Bezançon e De Jong), che avesse preparato le vie bronchiali all'azione dell'antigene.

Quale sottogruppo delle broncospirochetosi ora trattate, debbono essere distinte, come abbiamo detto, le forme asmatiche-enfisematose. Uno dei nostri infermi, sofferente da più di 15 anni, presentava un enfisema di grado medio; in un altro caso trattavasi di una donna di 58 anni, con enfisema soltanto lieve, affetta anche da lieve ipertensione vascolare. In entrambi i soggetti era ammissibile che un fattore coadiuvante fosse intervenuto (all'infuori della speciale infezione dell'apparecchio respiratorio, causante gli attacchi asmatici), per lo sviluppo dell'enfisema. Nel primo infatti era presente quell'abito megalosplancnico neuro-artritico, cui più avanti abbiamo fatto cenno; nella seconda fu notato un incipiente processo arteriosclerotico. Comunque ci sembra che nulla osti a che i casi di codesto sottogruppo siano eventualmente considerati anche fra le complicazioni della broncospirochetosi.

Abbiamo ancora osservato come, in ciascuno di codesti gruppi, potessero essere presenti fatti infiammatori catarrali delle prime vie respiratorie, della faringe cioè o della laringe, o, ad un tempo faringo-laringei, talvolta con compartecipazione infiammatoria tonsillare. Essi sono stati caratterizzati per lo più dalla forma ricorrente sub-acuta, ma, in qualche infermo, hanno anche assunto un decorso quasi cronico. Altre volte trattavasi di semplici fatti congestizi ricorrenti. Tipico il caso di quell'ammalato, il quale, più che per il catarro bronchiale, per il quale del resto non subiva che lieve sofferenza, accusava di andare incontro, a periodi intervallari più o meno lunghi e per breve irregolare durata, ad afonia oppure a disfonia; per codesto disturbo egli mostravasi molto preoccupato. Non abbiamo potuto eseguire indagini per stabilire se la spirocheta fosse causa diretta di cotali manifestazioni; tuttavia il carattere per lo più transitorio e ricorrente della sintomatologia ci ha fatto pensare a fatti solamente collaterali, insorgenti, per probabili associazioni batteriche e per più facile reattività vasomotoria, su terreno predisposto dall'esistenza della broncospirochetosi.

Diagnosi. — Ci sembra inutile di esporre l'elaborazione differenziale che, nei nostri casi, ci ha condotto partitamente alla diagnosi. Avremo potuto trovarci nella necessità di prendere in considerazione le più diverse affezioni dell'albero respiratorio, secondo le singole circostanze dell'esame clinico; il complesso di tali differenziazioni è già noto, dopo le disamine fatte dagli AA., e, fra gli ultimi, dal Cannavò nella sua opera monografica.

Dobbiamo invece brevemente intrattenerci sulla questione fondamentale nel capitolo della diagnosi, quella cioè etiologica. E ciò perchè anche in recentissime pubblicazioni (Girolami), si pone in dubbio la possibilità di una netta differenziazione della « spirochaeta bronchialis » agli effetti diagnostici.

È noto il dibattito che sulla specificità della specie « spirochaeta bronchialis » si è svolto in tempi non molto lontani. Mentre, da una parte, si è sostenuto che, per quanto polimorfe, le spirochete repertabili nell'espettorato degl'infermi affetti da bronchite del Castellani, avessero una unicità specifica,

dall'altra si è ammesso che la sindrome « broncospirochetosi » potesse essere data da spirochete di vario tipo e grandezza, riportabili al ceppo comune della spirocheta del Vincent. A questo secondo gruppo sono appartenuti ricercatori per lo più di nazionalità americana e francese, capitanati da Delamare e da Vincent. Nel primo gruppo si sono annoverati gli studi fondamentali di Fantham, di Chalmers e O'Farrell, i quali hanno dimostrato le caratteristiche proprietà vitali, morfologiche, tintoriali, di riproduzione, ecc., della « spirochaeta bronchialis » che non sono confondibili con quelle di altre spirochete e di treponemi saprogeni della mucosa boccale. Per essere brevi diciamo subito che, malgrado le ripetute opposizioni, oggi il concetto della specificità protistologica della « spirochaeta bronchialis » e del suo valore etiologico per la bronchite del Castellani, riceve numerose e ripetute conferme. E giustamente Cannavò osserva che molti dubbi sarebbero già caduti da tempo, qualora da alcuni studiosi fosse stato dato un maggiore sviluppo agli aspetti clinici presentati dall'affezione. Poichè risulta evidente che i casi illustrati in alcuni lavori non sono di vera e propria broncospirochetosi, ma si riferiscono invece a bronchite cronica fetida, bronchiectasica o ad ascesso polmonare cronico. In codeste infermità possono essere osservate forme spirillari che non sono affatto da riferire alla spirocheta bronchiale, bensì ad altre specie spirochetiche, prima fra esse al bacillo-spirocheta di Vincent. Nè è nata pertanto una enorme confusione in campo etiologico.

Se però definiamo nettamente i limiti della broncospirochetosi del Castellani (sempre secondo i lucidi concetti del Cannavò), quale affezione primitivamente e prevalentemente bronchiale, secondariamente peribronchiale od anche a sede pleurica, a decorso acuto, sub-acuto o cronico, accompagnata da espettorazione non fetida, più o meno abbondante, talora emoftoica, senza notevole compromissione dello stato generale, senza trapasso verso escavazioni ascessuali o lesioni del tipo gangrenoso destruente, ci troviamo di fronte ad una sintomatologia clinica che presenta molti elementi utili per fare sospettare la diagnosi.

In tali casi l'indagine di laboratorio, se eseguita da studiosi competenti, può dare il responso che si cerca, ove si ricorra ad un complesso di caratteri differenziali oramai bene valutabili per la identificazione della « spirochaeta bronchialis ».

Per conto nostro ci siamo rivolti, per tale delicato campo di indagine, ad un esperto igienista, il prof. Tallo, il quale, con una buona percentuale di frequenza, ci ha fornito il responso positivo, nelle affezioni già clinicamente sospettate quali bronchiti spirosomiche.

Se dunque la diagnosi di bronchite spirosomica si fonda su dati clinici di sospetto molto utili e su dati di certezza da parte del laboratorio, non comprendiamo perchè ancora oggi si reclami (Girolami), che una delle condizioni indispensabili per tale diagnosi, sia quella della grande abbondanza di spirochete nell'espettorato. Condizione indispensabile invece è che sia presente la spirocheta bronchiale. Vero è che spesso il reperto risulta abbondante; ciò è stato già notato dallo stesso Castellani e da quasi tutti gli AA. che hanno studiato la bronchite spirosomica; il reperto tuttavia può essere scarso od anche scarsissimo (e ciò pure restando applicate le rigorose norme di tecnica che sono ritenute necessarie per la raccolta e per l'esame degli espettorati), come noi abbiamo potuto constatare in qualche nostro infermo, senza che per questo possa essere inficiata la diagnosi. Ed in verità, se bene consideriamo i nume-

rosi fattori che, da un caso all'altro, possono fare variare la densità dei reperti microbiologici nelle malattie infettive o parassitarie, mal sapremmo comprendere perchè, proprio nella affezione di cui ci occupiamo, la comune legge della variabilità quantitativa individuale (a parte quella qualitativa ossia patogena), del germe non debba avere i suoi limiti più o meno estesi di attuazione.

Associazioni morbose. — Un nostro infermo era contemporaneamente affetto da malaria cronica, con incipiente cachessia; un altro da amebiasi intestinale cronica.

L'associazione con la tubercolosi polmonare, che è stata descritta come la più comune e che fu già segnalata dallo stesso Castellani, non crediamo che debba essere molto frequente. Nella nostra statistica ricorre in un caso solo e precisamente nel suddito libico proveniente dalla Tunisia. Ma la nostra affermazione non si basa soltanto sulla statistica che qui andiamo illustrando. Essa risulta da una ben più numerosa documentazione, quale può essere fornita dall'esame dei degenti in un Sanatorio antitubercolare. Orbene, nel Sanatorio « V. Cervello » da noi diretto, su parecchie migliaia di tubercolotici studiati, l'associazione si è rivelata rarissima. Anche volendo circoscrivere l'osservazione al periodo di tempo in cui l'affezione è stata più diligentemente ricercata, vale a dire all'ultimo triennio, possiamo assicurare che, su circa novecento ammalati di tubercolosi polmonare, abbiamo solo tre volte constatato l'associazione morbosa con la broncospirochetosi. In un caso questa precedette l'insorgenza della tubercolosi e si estinse, con le opportune cure, già all'insorgere della seconda infermità; in un altro caso (ed è quello che dovrà essere illustrato dal Lucacer), con l'applicazione del pneumotorace terapeutico si è notata la scomparsa della « spirochaeta bronchialis » dall'espettorato. Il terzo caso è proprio quello del suddito libico che, per altre ragioni abbiamo compreso nella nostra statistica professionale. Qui il processo tubercolare si è presentato in forma soltanto latente con calcificazioni biilari, micronoduli nell'apice destro, qualche raro nodulo calcifico nel restante polmone destro.

Per quanto siano stati resi noti casi di associazione persistente con la tubercolosi polmonare ed anche con forme gravi di quest'ultima (fra i più recenti è quello descritto dal Cannavò), due fatti sono degni di nota in codeste nostre osservazioni. Il primo è dato dalla possibile benignità della broncospirochetosi e dalla facilità di regressione di codesta affezione in presenza della tubercolosi, regressione che ha luogo o con provvedimenti terapeutici specifici, oppure soltanto per le cure (collassoterapia), istituite per la tubercolosi. Invero le osservazioni su quest'ultima evenienza sono assai scarse e meritano ancora di subire controlli, anche perchè sembra che vi possano essere esiti del tutto opposti a quello ora indicato nei rapporti fra gli agenti etiologici delle due infermità. Ma se il fatto dovesse ricevere conferma, bisognerebbe pensare (ed è questa una parte del concetto che svolgerà il Lucacer nel suo lavoro), ad una concorrenza vitale oppure ad altre influenze che potessero comunque svolgersi, in alcuni organismi ed in presenza di speciali attuazioni terapeutiche, a sfavore di uno degli agenti operanti, in questo caso della spirocheta bronchiale.

L'altro fatto è quello della possibile associazione con forme latenti di tubercolosi polmonare, che tali rimangano malgrado l'attività della spirocheta bronchiale. Sarebbe qui il caso di pensare ad una azione inversa della concorrenza vitale oppure di altre influenze insite nei singoli organismi, per le quali la spirocheta inibisca la riattivazione tubercolare? È questa una ipotesi,

che va sottoposta al vaglio dell'osservazione e dell'indagine sperimentale. Non bisogna, d'altro canto, dimenticare che la broncospirochetosi del Castellani è malattia che assai poco incide sullo stato generale della nutrizione, e, verosimilmente, sulle resistenze organiche individuali. La riattivazione tubercolare potrebbe quindi mancare, anche perchè non si realizzano quei fattori generici debilitanti, che talora possono favorire il risveglio di attività nei focolai quiescenti.

In certi casi l'associazione con forme più o meno latenti o discrete di tubercolosi polmonare riesce di difficile diagnosi od offre difficoltà che solo una lunga osservazione clinica, con gli eventuali controlli di laboratorio, può consentire di superare; talora il dubbio diagnostico potrà indefinitamente permanere e ad alimentarlo potrà anche contribuire il fatto, comunemente noto, che le diverse ricerche del bacillo di Koch nell'espettorato risultano negative.

Non staremo partitamente a discutere tutti gli aspetti clinici di codeste difficoltà diagnostiche, che ci porterebbero per le lunghe senza forse potere essere completi. Diciamo che i dubbi sono più frequenti là dove esistano forme sclerotiche delle zone alte polmonari sia in superficie (pleuriche), sia in profondità (parenchimatose, anche di aspetto nodulare, di origine peribronchiale), potendo codesti processi riconoscere l'una e l'altra delle due etiologie e quando il quadro radiologico della broncospirochetosi non abbia che uno sviluppo molto parziale, oppure sia del tutto assente. Nè la presenza delle calcificazioni linfoglandolari ilari (che non è propria della broncospirochetosi, bensì della tubercolosi, come ammette Epifanio), può dirimere il problema, poichè la bronchite spirosomica può essersi svolta in un individuo i cui ili portino i segni (come è assai frequente nei popoli civili), di una pregressa infezione specifica linfatica, per lo più delle età infantili, oramai del tutto spenta.

Le difficoltà sussistono specialmente ove siano presenti alcuni sintomi, quali la febbricola, l'emoftoe, il deperimento organico non accentuato, che possono essere attribuiti all'una od all'altra infermità od a tutte e due insieme.

Noi abbiamo avuto quattro casi, di difficile diagnosi differenziale ed uno specialmente più degli altri ci ha tenuti in dubbio e tuttora non ci ha consentito una chiara conclusione.

Ritornando al criterio dell'osservazione attraverso il tempo cui più sopra accennavamo, dobbiamo convenire che esso può anche fallire poichè possono esistere, come già abbiamo detto, forme discrete di tubercolosi polmonare, con lievissima attività, che tali possono permanere per lunghissimo tempo e che forse mai saranno seguite da aggravamento per diffusione, sia pure stando associate alla bronchite spirosomica o forse per il fatto stesso dell'esistente associazione. Si potrebbe fare ricorso, in simili casi, ad alcune indagini biologiche. È stato già osservato da Cannavò che i sieri dei broncospirochetosici non sono dei sieri labili nel senso di M. Ascoli, come lo sono invece quelli dei tubercolotici e che quindi tale criterio può essere usato, fra l'altro, come discriminativo fra le due malattie; nel caso nostro potrebbe farci riconoscere l'associazione morbosa. Tuttavia dobbiamo ricordarci che questo argomento non è stato ancora sufficientemente vagliato dalle ricerche stesse di laboratorio e quindi sconosciamo di quanto possa essere utile alla prova pratica.

D'altro canto sappiamo che le stesse indagini di laboratorio per la diagnosi di tubercolosi attiva, a cominciare da quelle ematologiche (formula di Arneth, emogramma di Schilling, velocità di sedimentazione dei globuli

rossi), per finire a quelle immunbiologiche (metodi per la siero-agglutinazione, per la deviazione del complemento, per la flocculazione del plasma o del siero sanguigno) e biochimiche (sierocoagulazione) e le stesse prove tubercoliniche sono ancora molto discusse e non possano essere assunte a valori di sicurezza assoluta nella differenziazione diagnostica.

Associazione con particolari condizioni fisiologiche. — In una signora trentenne abbiamo diagnosticato la broncospirochetosi quasi all'inizio di una gravidanza.

Terapia. — Su questo capitolo non possiamo dire molto, poichè è successo che un certo numero di ammalati, avuta la prescrizione medica, non ha fatto ritorno per ulteriori visite di controllo. Possiamo adunque riferire su un numero ristretto di osservazioni.

Abbiamo fatto uso dei vari prodotti arsenicali e sopratutto degli arsenobenzoli, di prodotti a base di bismuto e di altri a base di antimonio; infine di tutte le eventuali cure sintomatiche che sono state ritenute utili, caso per caso, secondo le sofferenze accusate dagl'infermi. Non abbiamo osservato se, negli infermi della nostra regione, qualcuno dei farmaci consigliati per la cura della broncospirochetosi, potesse avere più facile successo o se a qualche altro potesse essere opposta una particolare resistenza.

Abbiamo anche noi constatato ciò che concordemente è stato riferito dagli AA., che cioè quanto più cronica è l'affezione e quanto più tardivamente è stata presa in cura, tanto più difficile è il successo terapeutico e ciò, a volte, agli effetti stessi della scomparsa della spirocheta, a volte, scomparsa la spirocheta, agli effetti della ripristinazione dello stato di salute. Poichè le irreparabili alterazioni della parete bronchiale ed i fatti sclerotici pleurici e peribronchiali come anche altre alterazioni morbose tissurali conseguenti, nessun vantaggio possono risentire dalla terapia specifica.

Sotto questo punto di vista crediamo spiegabile la resistenza che è stata presentata dall'infermo con forma asmatica, in cui abbiamo constatato anche enfisema polmonare di medio grado; in esso infatti, dopo alcuni anni di cura, non abbiamo potuto ottenere che la sola riduzione numerica della spirocheta nell'espettorato e nessun miglioramento del reperto obiettivo nei riguardi dell'enfisema.

Così ancora abbiamo osservato la facile tendenza alle recidive; ond'è da ritenere necessaria una lunga e ripetuta osservazione delle forme croniche prima di poterle dichiarare guarite, in assenza di sequele morbose.

Dalle note pratiche fin qui esposte possiamo dedurre le seguenti conclusioni:

1) Abbiamo osservato, dal 1934 ad oggi, 40 casi di broncospirochetosi del Castellani, di cui 37 in siciliani residenti nell'isola.

2) La distribuzione geografica dei nostri casi ci consente di affermare che la broncospirochetosi è sicuramente diffusa in tutta la Sicilia occidentale.

3) La distribuzione secondo il sesso ha dimostrato la maggiore frequenza in quello maschile; quella secondo l'età ha fatto apparire l'affezione non soltanto fra i giovani ma perfino fra i vecchi. La malattia non è stata osservata nei bambini, sia per ragioni contingenti, sia perchè probabilmente rara; mancano tuttavia finora nella letteratura le osservazioni necessarie per tale affermazione.

4) L'affezione è diffusa fra le più diverse classi sociali ed è da considerare endemica nella Sicilia occidentale.

5) Non sono stati osservati casi di contagio familiare o vicinale.

6) Le forme venute al diagnostico sono state tutte croniche ed hanno presentato elementi degni d'interesse nei riguardi di alcuni sintomi principali, quali il comportamento della tosse e dell'espettorato, le caratteristiche del movimento febbrile, delle emottisi, delle algie toraciche, del deperimento organico, ecc.

7) I reperti semeiologici hanno dato elementi di una certa costanza sopratutto alla percussione ed all'ascoltazione, tali da consentire un fondato criterio per sospettare l'esistenza dell'affezione.

8) I reperti radiologici non sono stati costanti, tuttavia in molti casi è stato riscontrato il quadro radiologico descritto da Cannavò e Cola e da Epifanio come proprio della broncospirochetosi, sebbene spesso più o meno parziale.

9) Sono state distinte quattro forme cliniche e cioè: 1° forme subdole a sintomatologia frusta od incompleta di difficile diagnosi; 2° forme con decorso del tutto simile a quello della comune bronchite cronica nelle varietà catarrale e purulenta; 3° forme pseudotubercolari; 4° forme asmatiche con un sottogruppo complicato da enfisema polmonare.

10) La diagnosi della broncospirochetosi deve considerarsi già sfrondata dai dubbi che furono avanzati sia nei riguardi della reale esistenza dell'affezione, sia nei riguardi della sua specifica etiologia, poichè esistono elementi clinici molto utili per sospettare il riconoscimento del quadro nosografico e dati di laboratorio riguardanti le proprietà protistologiche e biologiche del protozoo responsabile dell'etiologia, che consentono la certezza della diagnosi. Le nostre osservazioni hanno confermato codesto concetto.

11) L'associazione morbosa con la tubercolosi polmonare è risultata molto rara. È sembrato che, in alcuni casi, la bronchite spirosomica fosse particolarmente benigna e potesse facilmente regredire in presenza della tubercolosi sia per provvedimenti terapeutici specifici, sia soltanto per le cure istituite per la tubercolosi (collassoterapia). È sembrato altresì che vi potessero essere evenienze del tutto opposte nei rapporti fra gli agenti etiologici delle due infermità e che l'associazione con forme latenti di tubercolosi polmonare potesse persistere indefinitamente, malgrado l'attività della spirocheta bronchiale. Qualche ipotesi è stata avanzata nel testo per la spiegazione di codesti rapporti.

12) La diagnosi di associazione fra forme più o meno latenti o discrete di tubercolosi polmonare e broncospirochetosi è stata talvolta irta di difficoltà.

13) La terapia è stata praticata secondo i dettami vigenti; i risultati hanno confermato le osservazioni degli AA. circa le ragioni dei successi e degl'insuccessi, specialmente in rapporto all'epoca più o meno tardiva dell'intervento ed alla eventuale presenza di complicazioni non redimibili.

RIASSUNTO.

L'A. ha raccolto 40 casi di broncospirochetosi del Castellani, dei quali 37 in soggetti siciliani residenti nell'isola. Su tale materiale di personale osservazione, illustra una serie di note pratiche, riguardanti l'etio-patogenesi, la clinica (nei suoi aspetti: funzionale, semeiologico, radiologico e diagnostico), dell'affezione, non che l'associazione con altri processi morbosi, come quella con la tubercolosi polmonare, e la terapia.

BIBLIOGRAFIA.

Di molti AA. segnalati nel presente lavoro, le citazioni bibliografiche sono da ricercare nella monografia di:

CANNAVÒ L. *La broncospirochetosi di Castellani.* L. Salpietra, Editore, Palermo, 1937.

Qui raccogliamo la bibliografia ivi non contenuta.

BAGLIANI M. *La broncospirochetosi nei reduci dell'A. O. I.; rilievi radiologici.* Atti e memorie della Società Lombarda di Medicina, vol. VI, n. 1, Milano, Ditta Tip.-Editr. Libraria L. di G. Pirola, 1938, pag. 41.

BESSON, cit. da JACONO I. *Sindromi pseudotub. e pseudotubercolosi del polmone.* Napoli, Stab. Tip .« La Nuovissima », 1927, pag. 84.

BAZANÇON F., BRAUN, SOULAS, GUILLAUMIN e CACHIN. *Examen fonctionnel des poumons séparés par cathétérisme des bronches.* La Presse Méd., n. 32, 1936.

BEZANÇON F. e DE JONG, cit. da FRUGONI C. e ANCONA G. *L'asma bronchiale.* Un. Tip.-Editr. Torinese, pag. 72, 1927.

CASTELLANI A. e JACONO I. *Manuale di clinica tropicale.* Torino, Rosenberg e Sellier, 1937; *Broncospirochetosi del Castellani*, pag. 446.

CASTELLANI A. e RHO F. *Malattie da protozoi o da spirosomi*, in: *Trattato italiano di Medicina interna*, a cura dell'Istituto biochimico italiano; *Broncospirochetosi del Castellani*, vol. I, pag. 459, Società Editrice Libraria, Milano, 1931-IX.

CECONI A. *Malattie dei bronchi e dei polmoni*, in: CECONI A. e MICHELI F., *Medicina interna; Manuale pratico per medici e studenti; Bronchite acuta spirosomica (malattia di Castellani)*, vol. II, pag. 433, II Edizione, Torino, Edizione Minerva Medica S. A., 1937-XV.

DAGNINI G. e STROZZI T. *Sopra un caso di spirochetosi bronchiale.* Riv. di Pat. e Clin. della Tub., 1928, fasc. 12, pag. 1013.

DECLEVA G. *Broncospirochetosi del Castellani.* Riv. di Patol. dell'Apparato respiratorio, giugno 1934.

FRANCHINI G. *Spirochetosi broncopolmonare.* Pathologica, n. 412, 15 febbraio 1926.

FRANCO P. M. *Le pseudotubercolosi e le sindromi pseudotubercolari del polmone.* II Edizione, Casa Editrice Libraria V. Idelson, Napoli, 1938-XVI.

GIORDANO M. *Contributo allo studio sperimentale delle spirochetosi dell'apparato respiratorio.* Arch. it. Sc. med. colon., n. 9, 1928-IX.

GIROLAMI M. *Il problema diagnostico della broncospirochetosi del Castellani.* La Riforma Medica, n. 40, pag. 1403, 1937-XV .

LÉON-KINDBERG M., LAPINÉ G. e ADIDA P. *Le prélèvement direct intrabronch. du bacille de Koch et division des crachats.* Bullet. et Mém. de la Société méd. des Hôp. de Paris, seduta del 26 febbraio 1937, n. 8.

LEROUX. *Présentation d'instruments: porte-coton protégé pour prélèvement séparé des sécrétions de chaque bronche.* Soc. de Tub., 12 maggio 1934, pag. 723.

MORETTINI, cit. da PARONI G. e MARONGIU A. *Casi nostrani di broncospirochetosi o morbo di Castellani.* Gazzetta degli Ospadali e delle Cliniche, n. 1, 1934, pag. 4.

MÜHLENS P. cit. da JACONO I. *Sindromi pseudotubercol. e pseudotubercolosi del polmone.* Stab. Tip. « La Nuovissima », pag. 93, Napoli, 1927.

MANSON BALVI. Ibidem, pag. 93

MUGGIA. *Su un caso di spirochetosi del Castellani.* Giorn. Batt. e Immun., 1929

NASSO cit. da GIROLAMI M. *Il problema diagnostico*, ecc., pag. 1403.

PARISE N. *La bronchite emorragica spirochetosica.* Riv. ital. di Terap., n. 11, 1929.

POGGI I. *Spirochetosi respiratoria in un bambino di 4 anni.* Arch. it. Sc med. col., pag. 519, 1933, VIII.

RICCITELLI, cit. da PARONI G. e MARONGII A. *Casi nostrani*, ecc. Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, n. 1, 1934, pag. 4.

TRIBOULET, KANONY e SOULAS. *Séparation des expectorations par bronchoscopie.* Rev. Tub., pag. 71, 1931.

TROCELLO, cit. da GIROLAMI M. *Il problema diagnostico*, ecc. La riforma Medica, n. 40, p 1403, 1937, XV

Roma, 1939 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier. C. FRUGONI, dir - A POZZI, resp.

Anno XLVI Roma, 1° Maggio 1939 - XVII Num. 5

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

PREZZI D'ABBONAMENTO ANNUO AL « POLICLINICO » PER IL 1939

Singoli:	Italia	Estero	Cumulativi:	Italia	Estero
(1) Alla sola sezione pratica (settimanale)	L. 70 —	L. 115	(2) Alle due sezioni (pratica e medica) . .	L. 110	L. 165
(1-*a*) Alla sola sezione medica (mensile) . .	L. 55 —	L. 65	(3) Alle due sezioni (pratica e chirurgica)	L. 110	L. 165
(1-*b*) Alla sola sezione chirurgica (mensile)	L. 55 —	L. 65	(4) Alle tre sezioni (prat., med. e chirur.)	L. 140	L. 195

Un numero separato della Sezione Medica o della Chirurgica L 6; della Pratica L. 4,00

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Istituto di Clinica Medica della R. Università di Roma

Direttore: Prof. Cesare Frugoni

Su di un caso di grande autoagglutinazione.

Dottori Federico Galli e Adriana Mussafia

La presenza di un potere agglutinante del siero puro o a piccole diluizioni in individui sani sia verso i propri globuli che verso quelli di altri soggetti fu osservato da Maurizio Ascoli fino dal 1901. In seguito Biffi, Lansteiner, Hirszfeld ed in particolare Mino confermarono l'esistenza nel siero di individui normali di un anticorpo agglutinante solo a basse temperature (0°-5°) i propri globuli e quelli appartenenti ad altri individui anche di diverso gruppo sanguigno. L'agglutinazione avviene con siero puro o a piccole diluizioni (1:10-1:40). Questo anticorpo per il suo particolare comportamento venne dal Mino chiamato « panemoagglutinina ».

In seguito, in condizioni morbose diverse, è stata riscontrata un'esaltazione di questo fenomeno, che nei gradi estremi arriva fino al punto di impedire il conteggio dei globuli rossi con i metodi abituali per il rapido conglomerarsi di questi in grumi nella pipetta di diluizione. Tale esaltato potere autoemoagglutinante fu chiamato dagli autori francesi « grande autoagglutinazione ».

La grande autoagglutinazione non rientrerebbe nè nel fenomeno dell'emoimpilamento nè in quello dell'isoagglutinazione. Si differenzia infatti dalla prima: 1) perchè i globuli rossi non si dispongono in pile ma si riuniscono in conglomerati irregolari come nelle vere agglutinazioni; 2) perchè si verifica anche alle forti diluizioni mentre il fenomeno dell'emoimpilamento non supera il titolo di 1:2-1:3; 3) perchè è determinata dalla presenza nel siero di un fattore che si comporta come un anticorpo agglutinante dando positive le prove dell'assorbimento e dell'esaurimento.

D'altra parte si differenzia dall'isoagglutinazione perchè manca di specificità di gruppo, e perchè si verifica solo a basse temperature (Lattes, Mino).

Quanto alla causa determinante del fenomeno essa sfugge completamente. Dai casi finora descritti risulta soltanto che la « grande autoagglutinazione » può manifestarsi nelle condizioni morbose più varie, tuttavia sembra che essa si osservi con maggiore frequenza nelle emopatie gravi con note di iperemolisi e nelle epatiti croniche cirrogene. Vari autori (Greppi, Dalla Volta e Azzi ecc.) hanno notato che non di rado la grande autoagglutinazione si associa ad un « fattore epatico »; se questo abbia un rapporto causale sembra oggi non potersi stabilire.

Abbiamo voluto richiamare l'attenzione su tale associazione poichè appunto il caso che forma oggetto di questa nota era affetto da una epatite cronica cirrogena.

A. R., di anni 62. Etilista inveterato, non luetico, presenta da due anni coliche epatiche, frequenti vomiti mattutini, dimagramento, astenizzazione. Le sue condizioni generali sono scadenti, si nota un lieve subittero. Il fegato deborda due dita dall'arco costale, è di consistenza aumentata con margine tagliente; il punto colecistico è modicamente dolente. La milza non è ingrandita. Mancano segni di versamento addominale.

Gli esami complementari danno: albuminuria ed urobilinuria; reazione di Wassermann negativa; reazione di Takata-Ara negativa; esame emocromocitometrico: neutrofili 61, eosinofili 6, basofili 0, monociti 4, linfociti 24, mielociti neutrofili 2 %. Il conteggio dei globuli rossi non è possibile per il rapido conglomerarsi nell'ematimetro delle emazie in grumi tenaci resistenti anche allo scuotimento.

*
* *

Descriviamo ora le indagini eseguite nel sangue del nostro malato.

Da una vena del braccio venne prelevata una certa quantità di sangue con l'aggiunta di citrato di sodio nella proporzione del 2 % e in parte senza aggiunta di anticoagulanti. Quest'ultima parte fu messa a sierare, la prima invece venne sottoposta a triplice lavaggio con soluzione fisiologica a caldo (38°). In questo modo si ottennero globuli non agglutinati. Col siero e con i globuli così trattati furono allestite le seguenti prove dopo di avere stabilito che si trattava di un sangue appartenente al gruppo 0 (α β).

Determinazione del potere agglutinante — In una serie di provette venne distribuito siero in diluizioni scalari in quantità di cmc. 0,5, ad ogni provetta fu aggiunta una goccia di sospensione al 2 % in soluzione fisiologica di globuli lavati. Tutto fu posto in ghiacciaia a + 5°. La lettura eseguita dopo due ore dimostrò un titolo agglutinante di 1 : 8.000 mentre il controllo allestito in soluzione fisiologica senza aggiunta di siero non presentò traccia di agglutinazione.

La stessa prova ripetuta a temperatura ambiente (18°-20°) raggiunse lo stesso titolo agglutinante.

Prove dell'esaurimento e dell'assorbimento dell'agglutinina. — Due parti di globuli lavati a caldo messe in contatto con una parte di siero furono lasciate in ghiacciaia a + 5 gradi per otto ore. Dopo centrifugazione sotto mantello di ghiaccio il siero venne distribuito in diluizioni scalari in due serie di provette: in ogni provetta fu messa una goccia di una sospensione di globuli preparati come nella prova precedente. Una serie di provette fu messa in ghiacciaia a + 5° e una lasciata a temperatura ambiente. La lettura eseguita dopo due ore dimostrò assenza completa di agglutinazione in tutte le provette sia a + 5° che a temperatura ambiente.

Ai globuli che erano serviti per la prova dell'esaurimento fu aggiunta a freddo soluzione fisiologica nella stessa proporzione del siero e la miscela fu posta in ghiacciaia per 8 ore. Separata per centrifugazione a freddo la soluzione fisiologica ed allestite con essa le prove come nell'esperimento precedente non si ottenne alcuna agglutinazione.

Aggiunta di nuovo soluzione fisiologica ai globuli nelle stesse proporzioni delle due prove precedenti la miscela fu posta in termostato a 37° per 30'. Con la soluzione fisiologica riottenuta per centrifugazione a caldo (37°) furono allestite due prove del tutto identiche a quelle descritte per gli esperimenti precedenti. La lettura eseguita dopo

due ore dimostrò un titolo agglutinante di 1 : 2.000 per la prova eseguita a + 5° e per quella a temperatura ambiente. Fu eseguita una prova di assorbimento anche a 20° con esito completamente negativo.

Prova della specificità del potere agglutinante del siero a freddo e i suoi rapporti con le isoagglutinine. — Furono eseguite prove di assorbimento e di esaurimento sia con globuli di un soggetto appartenente allo stesso gruppo di quello in esame (O α β) sia con globuli di un soggetto appartenente ad altro gruppo (A β). I risultati con globuli O α β furono analoghi a quelli ottenuti con i globuli del soggetto in esame solamente il titolo agglutinante fu più alto (1 : 16.000).

Il siero in esame messo a contatto quindi con i globuli del gruppo A β nelle proporzioni di una parte di siero e due di globuli determinò una rapida agglutinazione massiva dei globuli rossi. Questa miscela fu tenuta a + 5° per otto ore. Il siero così trattato dimostrò di avere perduto il potere agglutinante a freddo per i globuli O α β e quasi totalmente il potere isoagglutinante per i globuli A β.

I globuli rossi del gruppo A β furono confrontati con il siero in esame dopo che questo era stato posto in contatto per otto ore a + 5° con globuli rossi O α β (1 parte di siero e 2 parti di globuli). I globuli A β venivano ancora agglutinati dal siero e l'agglutinazione non reversibile si verificava anche e meglio alla temperatura di 37°.

Influenza della temperatura sul fenomeno dell'autoagglutinazione. — Una provetta di sangue citratato che presentava i globuli rossi agglutinati in blocchi grossolani fu gradualmente riscaldata a bagnomaria. Un termometro immerso nella provetta permetteva la lettura della temperatura a cui veniva sottoposto il sangue. Fu così possibile stabilire che il fenomeno dell'autoagglutinazione, nel nostro caso, scompariva alla temperatura di 24°-25° e inoltre che tale fenomeno era reversibile, si manifestava infatti non appena la temperatura scendeva al disotto di 24°.

Una parte della soluzione fisiologica in cui si era trasferita l'agglutinina del siero con le modalità precedentemente descritte fu messa a bagnomaria a 56° per 30'. Determinato quindi il potere agglutinante verso i globuli O α β non si osservarono modificazioni in confronto con una prova eseguita con la stessa soluzione fisiologica non sottoposta a riscaldamento a 56° per 30''; nelle due prove infatti l'agglutinazione fu positiva fino alla diluizione di 1 : 8.000. Dopo riscaldamento a 100° per 30' la stessa soluzione fisiologica perdeva invece completamente il potere agglutinante.

Velocità di sedimentazione delle emazie. — Con sangue citratato (citrato sodico al 3 % una parte, sangue quattro parti) e portato alla temperatura di 30° furono allestite due prove, una a 37° e l'altra a + 5°. I valori ottenuti dopo 1, 2 e 24 ore furono per la prima prova rispettivamente di 38, 75, 150 e la seconda di 110, 135 e 160.

I risultati ottenuti con le prove da noi eseguite possono essere così sintetizzati:

1) Il potere agglutinante del siero da noi esaminato si mostrava attivo anche ad alte diluizioni (1 : 8.000 - 1 : 16.000) sia verso i propri globuli che verso quelli degli altri gruppi sanguigni ed era indipendente dalle isoagglutinine del siero stesso.

2) Le prove dell'esaurimento e dell'assorbimento erano positive, in quanto fu possibile privare il siero del suo potere agglutinante fissandolo ai globuli e da questi trasferirlo successivamente alla soluzione fisiologica.

3) Il fenomeno dell'autoagglutinazione era influenzato dalle variazioni della temperatura, mostrava cioè un'amplitudine termica che andava da 0° a 26° ed era perfettamente reversibile.

4) Il fattore agglutinante resisteva a 56° per 30' era invece annullato dal riscaldamento a 100° per 30'.

5) Il sangue in esame presentava un acceleramento della velocità di sedimentazione molto più evidente a 0° che a 37°.

Dai dati ora riassunti appare che il fenomeno osservato nel nostro malato, e cioè il rapido conglomerarsi dei globuli rossi appena il sangue era estratto dai vasi, risulta essere in dipendenza di un fattore presente nel siero.

Tale fattore per alcune sue proprietà potrebbe identificarsi con un vero anticorpo, tenendo però presente quella che è una delle sue caratteristiche principali e cioè che la sua attività si esplica entro certi limiti di temperatura. Esso non si può tuttavia considerare come un autoanticorpo perchè il siero che lo contiene agglutina non solo i propri globuli ma anche quelli di individui appartenenti allo stesso gruppo o ad altri gruppi sanguigni. Per questo particolare comportamento del siero, il nostro caso rientra tra quelli descritti sotto il nome di « grande autoagglutinazione ».

Crediamo infine opportuno mettere in evidenza che nel nostro caso esisteva il « fattore epatico » del quale più sopra abbiamo già detto e che il titolo agglutinante del siero da noi esaminato era singolarmente elevato.

RIASSUNTO.

Gli AA. hanno studiato un caso di autoagglutinazione spontanea che in base ai risultati delle ricerche da loro eseguite viene fatto rientrare nel gruppo della « grande agglutinazione ».

BIBLIOGRAFIA.

LANDSTEINER. Munch. Med. Woch., 1812, 1903.
BIFFI. Ann. Igiene Sperim., 13, 232, 1903.
WIDAL ABRAMI. C. R. Soc. Biol., 64, 655, 1908.
GUILLAIN e TROISIER. C. R. Soc. Biol., 2, 463, 1909.
MINO P. Riforma Med., 21, 482, 1923.
ID. Policlinico, Sez. Med., 30, 533, 1923.
ID. Policlinico, Sez. Pratica, 31, 1355, 1924.
DEBENEDETTI V. Policlinico, Sez. Med., 31, 311, 1924.
DEBENEDETTI E. Policlinico, Sez. Med., 31, 95, 1924.
AUBERTIN FOULON BRETEY. Presse Méd., 26, 417, 1929.
DALLA VOLTA e AZZI. Arch. Pat. e Cl. Med., 9, 382, 1930.
D'ANTONA. Rinasc. Med., 7, 184, 1930.
RIST E. Presse Méd., 45, 737, 1929.
HIRSZFELD L. Klin. Woch., 26, 1180, 1924.
GREPPI. Riforma Med., 1374, 1929.
LATTES L. Haematologica, 31, 1, 1922.

II.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE E TERAPIA MEDICA
DELLA R. UNIVERSITÀ DI NAPOLI
Direttore Prof. L. D'AMATO

Sull'edema acuto del polmone.
(Ricerche sperimentali).

Dott. G. M. CATALDI, assistente ordinario

Coelho e Rocheta nel 1933 comunicarono di aver ottenuto costantemente nei cani, a torace aperto, edema polmonare sia con l'allacciatura dell'aorta, sia con l'iniezione di alcuni centimetri cubi di alcool assoluto o di nitrato di argento al 5 % nelle carni del ventricolo sinistro e conclusero che il fattore meccanico, insufficienza del ventricolo sinistro così ottenuta, è sufficiente da solo a provocare l'edema, prescindendo in via sperimentale da fattori fisico-chimici, umorali, nervosi.

Senza occuparmi dell'allacciatura dell'aorta, con cui alcuni AA. sono riusciti a provocare l'edema e altri no, ed il cui effetto varia se lo si attua nel coniglio o nel cane, se il torace è chiuso o aperto (vedasi a proposito la relazione di Frugoni e della sua Scuola su « L'edema polmonare acuto », e la risposta di Melli a Coelho), ho ripigliato gli esperimenti di Coelho e Rocheta con le iniezioni di alcool assoluto e di nitrato di argento.

In questo mio primo studio ho visto che, se veramente si ottiene edema polmonare iniettando una soluzione di nitrato di argento nel ventricolo sinistro, lo si ottiene ugualmente, praticando le iniezioni nel miocardio del ventricolo destro.

Questi risultati mi imposero di concludere che nell'edema polmonare da nitrato di argento, i fattori meccanici sono del tutto secondari in paragone di altri fattori più complessi.

Proseguendo le ricerche in un successivo lavoro ho studiato il comportamento della pressione nell'aorta e nella polmonare, iniettando la soluzione di nitrato d'argento nel miocardio sia del ventricolo sinistro che del destro, e ho visto che in tutti e due i casi si ottiene ipertensione polmonare e ipotensione aortica, la qualcosa non può essere spiegata con l'ipotesi emessa per primo da Welch e sostenuta in seguito da Coelho e Rocheta, bensì da un riflesso cardiopolmonare e da un effetto tossico del nitrato d'argento sui vasi polmonari.

Coelho e Ribeiro in un altro lavoro avendo visto che:

1) l'iniezione di alcool assoluto nella parete e nella cavità del ventricolo destro non determina mai l'edema;

2) l'iniezione di alcune gocce di nitrato d'argento nella parete del ventricolo destro (quantità sufficiente, secondo i due AA. portoghesi, a produrre l'edema, se iniettata nella parete del ventricolo sinistro) in maniera molto superficiale, non determina l'edema, mentre questo è scatenato dall'iniezione profonda di uno-due cc. di soluzione di nitrato d'argento nel miocardio del ventricolo destro;

3) l'edema è provocato, iniettando uno-due cc. della soluzione di nitrato d'argento sia nella cavità del ventricolo destro sia nella safena (a torace aperto e a torace chiuso; con e senza anestesia)

concludono che l'edema polmonare, prodotto per iniezioni di sostanze necrotizzanti nel miocardio del ventricolo sinistro, è di natura meccanica ed identico a quello che si ha nell'uomo per insufficienza del ventricolo sinistro; mentre l'edema polmonare prodotto per iniezioni di nitrato d'argento nella parete del ventricolo destro, da me ottenuto, è di natura tossica, essendo dovuto a penetrazione del nitrato di argento nella cavità del ventricolo destro.

Queste conclusioni, in verità, offrono il fianco a diversi appunti.

Infatti se l'edema polmonare determinato con la necrosi del ventricolo sinistro e quello che si ottiene con l'iniezione della medesima sostanza necrotizzante nel ventricolo destro avessero patogenesi diversa, meccanica l'una, tossica l'altra, perchè si ottiene in tutti e due i casi uguale comportamento delle due pressioni arteriali, ipertensione polmonare e ipotensione aortica?

Dobbiamo forse pensare che l'ipertensione polmonare nel primo caso sia la conseguenza del ristagno di sangue nel piccolo circolo dovuto ad insufficienza parziale del ventricolo sinistro, mentre nel secondo caso, pur trattandosi della medesima sostanza scatenante l'edema, sia determinata da ostacolo al deflusso del sangue nei vasi polmonari?

Se così fosse, alla necrosi del ventricolo sinistro dovrebbero seguire variazioni pressorie nel seguente ordine: ipotensione aortica, ipertensione nell'atrio sinistro, ed infine ipertensione polmonare.

Vedremo in seguito se i fatti confermano questo modo di pensare, col quale si vorrebbe attribuire alla medesima sostanza la produzione di un uguale effetto con patogenesi diversa.

Infatti se il nitrato di argento, quando viene iniettato nel miocardio del ventricolo destro o nel sistema venoso, determina l'edema in maniera tossica, perchè non può nella medesima maniera determinare l'edema, potendo arrivare ai polmoni, o perchè penetra nella cavità del ventricolo sinistro, o perchè viene assorbito dalle vene coronarie?

Coelho e Ribeiro affermano che l'edema consecutivo alla legatura del-

l'aorta ed alla necrosi del ventricolo sinistro presenta rimarchevoli differenze da quello che si ottiene per iniezioni di nitrato di argento nella parete del ventricolo destro.

Si meravigliano inoltre che, ripetendo le loro esperienze, io abbia adoperato il nitrato di argento e l'alcool per distruggere la parete del ventricolo sinistro, e abbia adoperato solo il nitrato di argento per provocare la necrosi del ventricolo destro.

Per chiarire definitivamente le vedute controverse e per delucidare la patogenesi di questo edema ho proseguito le mie ricerche, che pubblico con ritardo e non sul medesimo giornale (*Arch. des Mal. du Coeur*, ecc.) in cui è l'ultimo lavoro di Coelho, per diverse ragioni

1) per non dare a questo lavoro il sapore di polemica;

2) perchè per effetto delle sanzioni dalla Francia non mi è stato possibile di avere gli estratti del mio primo lavoro sull'argomento;

3) perchè mi è capitato sott'occhio il lavoro di Coelho e Ribeiro con ritardo e quando tutta la mia attività era attratta da ricerche di altro genere.

Naturalmente invierò copia di questo lavoro ai due AA. portoghesi, perchè ne piglino immediata visione.

Ho espletato diversi gruppi di esperimenti e mi sono servito della medesima tecnica adoperata nei precedenti lavori sull'argomento da me e da Coelho. Nei punti, nei quali sono stato costretto o a modificare la tecnica o adoperarne una nuova, specificherò i dati.

Ho adoperato il cane come animale da esperimento; solo nell'ultimo gruppo di esperimenti, per ragioni che dirò in seguito, mi sono servito del coniglio.

Esperimenti.

Prima degli altri gruppi di esperimenti, tratto di quei casi, in cui si è iniettato l'alcool. Coelho si meraviglia che, ripetendo i suoi esperimenti, io abbia adoperato l'alcool e il nitrato di argento per distruggere la parete del ventricolo sinistro, e invece solo il nitrato di argento per provocare la necrosi del ventricolo destro. In verità, quando ho voluto controllare gli esperimenti di Coelho, ho visto in due cani che l'alcool assoluto in dose di 10 cc., iniettato nella parete del ventricolo sinistro, dopo un'ora non ha determinato alcun disturbo e invece, poco dopo, iniettati nella medesima parte 5 cc. di soluzione $N/_{10}$ di nitrato di argento, ho visto arrestarsi il cuore e scatenarsi l'edema polmonare.

Negli esperimenti successivi, sempre sul ventricolo sinistro, ho visto parimenti che l'edema si provoca facilmente col solo nitrato di argento.

Per questa ragione ho messo da parte l'alcool assoluto ed ho adoperato in seguito solo il nitrato di argento (sia per il ventricolo sinistro come per il destro), come è chiaramente scritto nel mio primo lavoro, dove, nelle note di tecnica a pag. 605, dico: « Injection d'alcool absolu ou de nitrate d'argent $N/_{10}$ dans le myocarde ventriculaire; après quelques expériences on a iniecté seulement du nitrate ».

E in seguito parlo sempre del nitrato di argento e non dell'alcool, ad eccezione del punto dove, riportando i risultati degli esperimenti, per quanto riguarda la necrosi del ventricolo sinistro ricordo anche i due primi cani e affermo di aver adoperato l'alcool o il nitrato di argento. Espongo perciò dettagliatamente i nuovi esperimenti.

ESPERIMENTI CON L'ALCOOL.

NEL MIOCARDIO DEL VENTRICOLO SINISTRO.

Cane n. 1, di 14 Kg. Cloralosio 0,10 pro chilo; respirazione artificiale; apertura mediana del torace. (Questi dati valgono anche per gli altri esperimenti). Iniezione di 2 cc. di alcool assoluto nella parete del ventricolo sinistro. Morte del cane dopo mezz'ora. Nei polmoni assenza di edema.

Cane n. 2, di 8 Kg. Ogni quarto d'ora un cc. di alcool assoluto nella parete del ventricolo sinistro: alla quarta iniezione il cuore fibrilla e nei polmoni non si rileva edema.

Cane n. 3, di 12 Kg. Ogni quarto d'ora iniezione di 1 cc. nella parete del ventricolo sinistro fino ad iniettare 4 cc.; dopo due ore e mezza dalla prima iniezione si iniettano nel medesimo ventricolo altri 4 cc. di alcool assoluto, cercando di inondarne tutta l'estensione senza farne penetrare in cavità e senza ledere nè il ventricolo destro nè il setto interventricolare. Dopo tre ore dall'inizio dell'esperimento, avendo iniettati in tutto 8 cc. di alcool, si sacrifica l'animale e non si constata edema nei polmoni.

Cane n. 4, di 10 Kg. Iniezione di 1 cc. di alcool assoluto nella parete ventricolare sinistra, ogni quarto d'ora, durante la prima ora; nella seconda e nella terza ora a dosi frazionate altri 8 cc. Il cuore si arresta tre ore e mezza dopo la prima iniezione: nei polmoni edema tanto lieve da essere apprezzabile con la forte spremitura del parechima polmonare e solo nei lobi inferiori.

NEL MIOCARDIO DEL VENTRICOLO DESTRO.

Cane n. 5, di 7 Kg. Iniezione di 1 cc. di alcool assoluto nella parete del ventricolo destro ogni quarto d'ora, durante tre ore e 40 minuti. All'arresto del cuore non si riscontra edema nei polmoni.

Cane n. 6, di 16 Kg. Iniezione di 1 cc. di alcool assoluto nella parete ventricolare destra, ogni quarto d'ora, per tre quarti d'ora. In questo momento si arresta il cuore ed all'autopsia non si trova edema polmonare.

Cane n. 7, di 12 Kg. Iniezione di 3 cc nella parete ventricolare destra ogni mezz'ora, durante tre ore. All'arresto del cuore presenza di edema apprezzabile con la spremitura forte del parenchima polmonare e solo nei lobi inferiori.

NEL MIOCARDIO DEL VENTRICOLO DESTRO E SINISTRO.

Cane n. 8, di 8 Kg. Iniezione di 1 cc. di alcool assoluto prima nella parete ventricolare destra e poi, a distanza di 10 minuti, di un altro nella parete ventricolare sinistra, ogni mezz'ora, durante cinque ore. Quando, dopo 5 ore, si arresta il cuore, si trova edema minimo nei polmoni apprezzabile solo con la forte spremitura del parenchima polmonare.

NELLA CAVITÀ DEI VENTRICOLI.

Cane n. 9, di 13 Kg. Iniezione di 10 cc. di alcool assoluto nella cavità ventricolare destra. Dopo tre ore e mezza si sopprime l'animale, riscontrando alla forte spremitura del parenchima solo nei lobi inferiori un lievissimo edema.

Cane n. 10, di 11 Kg. Iniezione di 10 cc. di alcool assoluto nella cavità ventricolare sinistra. Dopo tre ore e mezza si sacrifica l'animale e si riscontra alla forte spremitura del parenchima, soltanto nei lobi inferiori, un lievissimo edema.

Dalla esposizione dei protocolli si rileva molto facilmente che l'alcool assoluto iniettato sia nella cavità ventricolare sinistra o destra, sia nella parete ventricolare sinistra o destra, come in tutte e due le pareti ventricolari non provoca edema polmonare che in una limitata percentuale di casi ed in quantità minima.

Questo edema sia per l'entità minima, sia per il lungo tempo necessario a prodursi non può esser per nulla paragonato con quello che si verifica col nitrato di argento, e facilmente deve essere considerato come edema terminale, non essendo indifferenti l'imponente trauma operatorio e la respirazione artificiale.

D'altra parte se si vuole considerare questo edema non terminale, ma dovuto alle iniezioni di alcool, si deve concludere che certamente nella pa-

togenesi non entrano i fattori meccanici secondo l'ipotesi emessa per primo da Welch e sostenuta in seguito da Coelho, ma possono essere sospettati un riflesso cardio-polmonare e la tossicità dell'alcool sui vasi del polmone.

Ad escludere i fattori meccanici basta considerare che anche quando l'alcool è iniettato nella parete del ventricolo destro, o prima in questa parete e poi in quella del ventricolo sinistro, o nella cavità di uno dei ventricoli, si produce l'edema ugualmente, come quando viene iniettato esclusivamente nel ventricolo sinistro.

Questi esperimenti inoltre, che dimostrano in maniera chiara come incostante e minima è la produzione di edema per mezzo dell'alcool assoluto, chiariscono perchè nel mio primo lavoro ho messo da parte l'alcool e mi sono servito, in seguito, solo del nitrato di argento.

Esperimenti col nitrato di argento.

Nel suo primo lavoro Coelho afferma: « Nous avons iniecté 10 cc. d'une solution de nitrat d'argent ou 10 cc. d'alcool absolu, c'est-à-dire, une quantité trois fois plus grande que celle que nous avions employé pour la destruction du ventricule gauche: aucune modification du rytme cardiaque ou de la circulation périphérique. Une heure après, nous sacrifions les animaux: pas la moindre trace d'oedème pulmonaire ».

Poichè Coelho si era servito di una forte dose di soluzione di nitrato di argento o di alcool assoluto in ben 8 cani, nel mio primo lavoro non ho badato molto a studiare l'azione di queste sostanze iniettate direttamente nella corrente circolatoria. Ho eseguito solo due controlli, iniettando in uno nell'ateria polmonare, nell'altro nella cavità ventricolare sinistra mezzo cc. di soluzione di nitrato di argento, quantità che eventualmente, nel necrotizzare le pareti ventricolari, poteva passare in cavità, malgrado tutto l'accorgimento adoperato ad evitare questo inconveniente.

In questi due cani dopo un'ora dalla iniezione non ho trovato tracce di edema. Ma in seguito, il comportamento delle pressioni aortiche e polmonari, uguale sia che il nitrato di argento fosse iniettato nella parete del ventricolo sinistro come del destro, mi aveva fatto supporre il ruolo importante della tossicità della sostanza impiegata nella patogenesi dell'edema.

Infatti nel mio secondo lavoro, quando non avevo conoscenza del lavoro sopra riferito di Coelho e Ribeiro, affermo: « non dobbiamo dimenticare poi la probabile azione diretta sui polmoni della sostanza necrotizzante ».

Nitrato di argento nel torrente circolatorio.

Cane n. 1, di 12 Kg. Iniezione di 10 cc. di soluzione di nitrato di argento n/10 nella cavità ventricolare destra a torace aperto. Immediatamente si vede uscire dalla cannula tracheale edema bianco-schiumoso. Al controllo si trova in tutti e due i polmoni edema bianco-schiumoso, più accentuato nei lobi inferiori, dove è siero ematico.

Cane n. 2, di 8 Kg Iniezione di 4 cc. di soluzione di nitrato di argento n/10 nella cavità ventricolare destra a torace aperto. Subito dopo il cuore si arresta e si riscontra edema bianco imponente in tutti e due i polmoni, più pronunziato nei lobi inferiori, dove è siero ematico.

Cane n. 3, di 10 Kg. Iniezione di mezzo cc. di soluzione di nitrato di argento n/10 nella cavità ventricolare destra, a torace aperto. Dopo un'ora, arrestando la respirazione artificiale e spremendo con delicatezza i polmoni non si vede uscire edema dalla cannula tracheale. Dopo tre ore, pulsando ancora il cuore regolarmente, si sacrifica l'animale e solo la spremitura del parenchima lascia vedere edema in piccola quantità.

Cane n. 4, di 16 Kg. Iniezione di 10 cc. di soluzione di nitrato di argento n/10 nella cavità ventricolare sinistra a torace aperto ed a respirazione artificiale. Dopo pochi minuti

si verifica l'arresto del cuore in fibrillazione ventricolare ed il controllo fa vedere edema bianco imponente in tutti e due i polmoni, più marcato nei lobi inferiori, dove è siero ematico.

Cane n. 5, di 10 Kg. Iniezione di 4 cc. di soluzione di nitrato di argento n/10 nella cavità ventricolare sinistra, a torace aperto ed a respirazione artificiale. Subito dopo l'iniezione il cuore diviene bradicardico e finisce coll'arrestarsi dopo pochi minuti. Il controllo fa vedere imponente edema bianco in tutti e due i polmoni: le basi polmonari presentano edema siero ematico.

Cane n. 6, di 15 Kg. Iniezione di mezzo cc. di soluzione di nitrato di argento n/10 nella cavità ventricolare sinistra, a torace aperto ed a respirazione artificiale. Dopo tre ore si sacrifica l'animale, mentre ancora il cuore pulsa regolarmente. Nei polmoni, solo alla forte spremitura del parenchima, si constatano tracce di edema polmonare.

Cane n. 7, di 16 Kg. Iniezione di 10 cc. di nitrato di argento nella safena, a torace aperto. Subito dopo si ha la morte del cane. Al controllo: edema vianco imponente in tutti i lobi, più spiccato in quello inferiore, dove è siero ematico.

Cane n. 8, di 12 Kg. Vengono iniettati 10 cc. di nitrato di argento n/10: 4 cc. nell'arteria femorale destra, 4 cc. nell'arteria femorale sinistra e 2 cc. nella carotide sinistra. Dopo un'ora e 40 minuti il cuore si arresta in fibrillazione e nei polmoni si riscontra edema biànco in modica quantità in tutti i lobi, più marcato nei lobi inferiori, dove è siero ematico.

Dai protocolli sopra esposti risulta che il nitrato di argento iniettato sia nella cavità ventricolare destra, come nella sinistra, sia nelle vene come nelle arterie, provoca sempre nel cane edema polmonare, purchè in dose non molto piccola; e che questo edema presenta i medesimi caratteri — più accentuato nei lobi inferiori, dove da bianco-schiumoso diventa siero ematico —, qualsiasi sia il punto, in cui si inietta il sale di argento.

Alcool e nitrato di argento nel miocardio del ventricolo destro e nitrato di argento nel miocardio del ventricolo sinistro.

Cane di 8 Kg. Si inietta ½ cc. di alcool assoluto nella parete ventricolare destra e dopo 10 minuti ½ cc. di nitrato di argento n/10 nella parete ventricolare sinistra, ogni mezz'ora. Dopo circa due ore, quando si erano iniettati due cc. di alcool assoluto nella parete ventricolare destra e due cc di soluzione n/10 di nitrato di argento nella parete ventricolare sinistra, si ha l'arresto del cuore. Al controllo si constata edema polmonare di medio grado, più accentuato ai lobi inferiori, dove è siero ematico.

Cane di 10 Kg. Si inietta ½ cc. di nitrato di argento n/10 prima nel miocardio del ventricolo sinistro e dopo 10 minuti nel miocardio del ventricolo destro, ogni mezz'ora. Dopo circa due ore il cuore si arresta e il controllo mette in evidenza imponente edema polmonare, più accentuato nei lobi inferiori, dove è siero ematico.

Dai protocolli degli esperimenti sovraesposti risulta che, anche se in precedenza si inietta alcool assoluto o nitrato di argento nel miocardio del ventricolo destro, l'iniezione di nitrato di argento nel miocardio ventricolare sinistro provoca ugualmente edema polmonare.

Misura contemporanea delle pressioni aortica polmonare, dell'atrio destro e dell'atrio sinistro in seguito ad iniezioni di nitrato di argento (1).

In un mio precedente lavoro ho già misurato le pressioni aortica e polmonare in seguito ad iniezioni di nitrato di argento nel miocardio ventricolare sinistro e destro, e avendo trovato uguali variazioni delle due pressioni — aumento di quella polmonare e diminuzione di quella aortica — ho concluso che queste variazioni delle due pressioni parlano per una identica pato-

(1) Due di questi esperimenti sono stati eseguiti nell'Istituto di Farmacologia di Vienna diretto dal prof. E. P. Pick.

genesi dell'edema polmonare, sia che si inietti il sale di argento nel ventricolo sinistro, che nel destro.

Nel lavoro, a cui mi riferisco, ho misurato le due pressioni con manometro a mercurio.

In questi nuovi esperimenti ho misurato la pressione aortica con manometro a mercurio, e quella polmonare, dell'atrio destro e dell'atrio sinistro con manometri ad acqua.

Per la misura della pressione polmonare mi sono servito di un'arteria lobare, abitualmente quella del lobo superiore sinistro: per la misura delle pressioni atriali ho messo le cannule, in comunicazione con i manometri, attraverso fori praticati sulla punta delle auricole; per la misura di quella aortica mi sono servito qualche volta della carotide, il più delle volte della femorale.

Come al solito anestesia al cloralosio, respirazione artificiale, apertura mediana del torace.

Cane n. 1, di 8 Kg. Appena le cannule sono in sito e le 4 pressioni si sono stabilizzate, si iniettano 2 cc. di nitrato d'argento n/10 nella muscolatura del ventricolo sinistro. Il comportamento delle pressioni è il seguente: la pressione aortica si abbassa lentamente e progressivamente fino a quando il cuore entra in fibrillazione; la pressione polmonare si eleva rapidamente, tendendo a portarsi ad un livello così elevato che, non potendo l'apparecchio registrare pressioni più elevate, ben due volte si è stati costretti a ricorrere ad un artificio: rimettere la penna scrivente ad un livello molto basso; le pressioni degli altri invece non subiscono alcuna modifica, rimanendo al livello iniziale (v. fig. 1ª).

Il controllo autoptico mette in evidenza edema imponente in tutti e due i polmoni, più marcato alle basi, dove è siero ematico.

Cane n. 2, di 20 Kg. Non appena le pressioni si sono stabilizzate, si inietta, ogni quarto d'ora, 1 cc. di nitrato d'argento n/10 nella muscolatura del ventricolo sinistro. Il cuore si arresta in fibrillazione dopo un'ora e quaranta minuti.

Il comportamento delle pressioni è il seguente. quelle atriali non subiscono alcuna modifica, mantenendosi sempre al livello iniziale fino al sopraggiungere della fibrillazione; quelle arteriali, invece, nella prima ora oscillano sul livello iniziale, tendendo ad elevarsi quella aortica di 5-10 mm. di mercurio ed ad abbassarsi quella polmonare di 20-30 mm. di acqua, mentre negli ultimi quaranta minuti si allontanano dal livello iniziale lentamente e progressivamente, scendendo di 10, 20, 40 mm. di mercurio quella aortica, ed elevandosi di 25, 50, 120 mm. di acqua quella polmonare.

Col passare in fibrillazione del cuore le pressioni arteriali cadono sullo zero, mentre quelle atriali si innalzano lievemente.

È necessario rimarcare che la pressione dell'atrio sinistro si mantiene del tutto stazionaria, anche quando la pressione aortica scende al livello minimo e quella polmonare si innalza fortemente. Al controllo autoptico si trova edema imponente in tutti i lobi polmonari, più marcato in quelli inferiori, dove è siero-ematico.

Cane n. 3, di 10 Kg. Iniezione di 1 cc. di nitrato d'argento n/10 nella muscolatura del ventricolo destro, ogni quarto d'ora, non appena essendo le cannule a posto, le pressioni si sono stabilizzate.

Il cane muore dopo due ore.

Il comportamento delle pressioni è uguale a quello verificatosi nel secondo cane, senza però che si verifichino le oscillazioni delle pressioni arteriali della prima ora; si ha cioè: pressioni atriali sempre al livello iniziale, mentre lentamente e progressivamente quella aortica scende bassissima e quella polmonare si innalza fortemente; col sopraggiungere della fibrillazione ventricolare si ha la caduta sullo zero delle pressioni arteriali e lieve innalzamento di quelle atriali. Al controllo autoptico edema imponente in tutti i lobi polmonari, più marcato in quelli inferiori, dove è siero ematico.

Cane n. 4, di 18 Kg. Iniezione di 1 cc. di nitrato d'argento di n/10 nella muscolatura del ventricolo destro, non appena, essendo le cannule a posto, le pressioni si sono stabilizzate.

Il comportamento delle pressioni in questo secondo caso ricorda perfettamente quello verificatosi nel cane precedente. Al controllo edema imponente in tutti i lobi, più marcato in quelli inferiori, dove è siero ematico.

Cane n. 5, di 12 Kg. Iniezione di 2 cc. di nitrato d'argento n/10 nella vena femorale non appena, essendo le cannule a posto, le pressioni si sono stabilizzate.

Il comportamento delle pressioni è uguale a quello registrato nel primo cane. Edema imponente in tutti i lobi, più marcato agli inferiori, dove è siero ematico.

Cane n. 6, di 15 Kg. Iniezione di 4 cc. di nitrato d'argento n/10 nella cavità del ventricolo sinistro, non appena, essendo le cannule a posto, le pressioni si sono stabilizzate.

Il comportamento delle pressioni è uguale a quello verificatosi nel cane primo e quinto.

Edema imponente in tutti i lobi, più marcato agli inferiori dove è siero ematico.

Dai protocolli sopra esposti risulta in maniera ben chiara che l'iniezione di nitrato di argento, praticata sia nel miocardio o del ventricolo sinistro o del destro, sia nell'una o nell'altra cavità ventricolari, sia nelle vene, provoca sempre le medesime variazioni pressorie arteriali, ipertensione polmonare e ipotensione aortica, e nessuna modifica delle pressioni atriali. E' importante rimarcare che la pressione dell'atrio sinistro, anche quando la pressione aortica scende a livello bassissimo e quella polmonare s'innalza fortemente, si mantiene al livello iniziale. Non è possibile cioè pensare che l'ipertensione polmonare sia la conseguenza della ipotensione aortica, determinata da scompenso ventricolare sinistro; infatti se così fosse, il ristagno di sangue a monte, determinato dallo scompenso ventricolare sinistro, dovrebbe determinare prima ipertensione nell'atrio sinistro e solo in secondo tempo, al momento in cui l'atrio sinistro divenisse insufficiente, ipertensione polmonare. L'ipotesi emessa per primo da Welch, e sostenuta recentemente da Coelho, trova in questi dati una sicura smentita.

Esperimenti col nitrato di argento nei conigli (1).

Coniglio n. 1, di Kg. 1,90. Ad animale integro si inietta nella vena marginale dell'orecchio cc. 1,90 di soluzione di nitrato d'argento all'1 %: il coniglio ha qualche lieve sofferenza, ma dopo diverse ore vive in buone condizioni.

Coniglio n. 2, di Kg. 2. Ad animale integro si iniettano nella vena marginale dell'orecchio 4 cc. di nitrato d'argento all'1 %; dopo un minuto il coniglio comincia ad agitarsi e l'agitazione aumenta fino a quando cade morto. Il controllo immediato non mette in evidenza edema polmonare.

Coniglio n. 3, di Kg. 1,10. Ad animale integro si iniettano nella vena marginale dell'orecchio prima cc. 1,10, e, dopo 10 minuti, altri cc. 1,10 di nitrato d'argento all'1 %. Il coniglio che nei primi 10 minuti aveva avuto un po' di agitazione dopo un minuto dalla seconda iniezione comincia ad avere respirazione profonda lievi scosse muscolari e muore. Il controllo immediato non fa vedere edema nei polmoni.

Coniglio n. 4, di Kg. 1,40. Ad animale integro iniezione nella vena marginale dell'orecchio di cc. 1,40 di nitrato d'argento all'1 %. Dopo sette minuti si iniettano altri cc. 1,40. Dopo 5 minuti da quest'ultima il coniglio muore e nei polmoni non si riscontra edema.

Coniglio n. 5, di Kg. 2,20. Cloralosio, respirazione artificiale, apertura mediana del torace. Iniezioni nel miocardio del ventricolo sinistro di 1 cc. di nitrato di argento n. 10; dopo 15', mentre si cerca di iniettare un altro cc., il cuore si arresta in fibrillazione e nei polmoni non si riscontra edema.

Coniglio n. 6, di Kg. 2. Preparato come il precedente. Iniezione di un cc. di nitrato d'argento n/10 nel miocardio ventricolare destro; dopo 15 minuti un altro cc. Quando dopo 30 minuti si inietta un terzo cc. il coniglio muore senza che si riscontri edema nei polmoni.

(1) Alcuni di questi esperimenti sono stati eseguiti nell'Istituto di Farmacologia di Vienna, diretto dal prof. E. P. Pick.

Come si vede chiaramente dalla esposizione degli esperimenti soprastati il nitrato di argento nei conigli alla dose di 1cgr. pro chilo non produce alcun disturbo, mentre alla dose di 2 cgr. pro chilo determina la morte in preda a fenomeni convulsivi. Tali fenomeni convulsivi, che precedono la morte dell'animale, si determinano ugualmente anche se la dose di 2 cgr. pro chilo viene iniettata frazionatamente a distanza di tempo.

Avendo nel coniglio un animale, in cui il nitrato di argento, iniettato per endovena, non produce edema polmonare, ho voluto vedere se in esso la necrosi ventricolare prodotta per mezzo di questa sostanza determinasse lo stesso effetto, che si ha nei cani.

Ma gli ultimi due esperimenti dimostrano chiaramente che, venga la sostanza necrotizzante iniettata nel miocardio sia del ventricolo sinistro come del destro, non si ha l'edema polmonare. Questo dimostra che i fattori meccanici, nel senso voluto da Coelho, non hanno alcuna importanza nella produzione dell'edema polmonare nei cani col nitrato di argento.

Considerazioni e conclusioni.

In merito agli esperimenti coll'alcool assoluto si può concludere, in base alla semplice lettura dei protocolli sopra esposti, che nei cani l'alcool assoluto, sia che venga iniettato nel miocardio, sia nel torrente circolatorio, determina edema polmonare solo in una limitata percentuale di casi, in quantità minima e dopo lungo tempo dall'iniezione.

In base a questi dati bisogna ritenere che l'edema, così ottenuto, è un edema terminale, per nulla paragonabile a quello provocato dal nitrato di argento. Nella sua patogenesi non saranno indifferenti e l'imponente trauma operatorio e la respirazione artificiale.

Qualora poi lo si voglia considerare non terminale, ma dovuto esclusivamente all'alcool, poichè nessuna differenza qualitativa e quantitativa esiste tra l'edema, che si ha in seguito all'iniezione da alcool nel miocardio del ventricolo sinistro e quello che si ha in seguito ad iniezione della medesima sostanza nella parete del ventricolo destro o nella sua cavità, poichè la percentuale di casi positivi per necrosi alcoolica del ventricolo sinistro non è per nulla superiore a quella in rapporto alla necrosi del ventricolo destro, poichè si ha edema in alcuni casi anche se si inietta l'alcool nella parete del ventricolo destro prima e in quella del sinistro poi, si deve concludere che nella patogenesi di questo edema non entrano in giuoco i fattori meccanici, secondo l'ipotesi emessa per primo da Welch e sostenuta poi da Coelho, ma possono essere chiamati in causa e la tossicità dell'alcool sui polmoni e un riflesso cardio-epato-polmonare.

Quanto sopra spiega perchè, per produrre l'edema, fin dal mio primo lavoro sull'argomento io abbia lasciato da parte l'acool assoluto e mi sia servito in seguito esclusivamente del nitrato di argento.

Per l'edema da nitrato di argento le mie idee differiscono da quelle di Coelho essenzialmente perchè io ritengo che l'edema da nitrato d'argento, qualsiasi sia il punto di iniezione della sostanza necrotizzante, ha sempre una medesima patogenesi non meccanica, mentre l'A portoghese ritiene che siano in giuoco due patogenesi diverse. Egli afferma che l'edema provocato, iniettando il nitrato d'argento nel miocardio del ventricolo sinistro, è un edema polmonare acuto di patogenesi meccanica, prodotto dall'insufficienza ventricolare sinistra isolata, mentre l'edema provocato dalla soluzione argen-

tica iniettata o nelle vene o nel ventricolo destro, è un edema polmonare tossico.

Ho già detto all'inizio di questo mio studio come le idee di Coelho non possono essere accettate, perchè urtano contro il più elementare dei ragionamenti clinici e sperimentali, secondo il quale non si può attribuire ad una medesima sostanza un medesimo effetto con patogenesi diversa.

Forse pensando a questo, Coelho si sforza di trovare nell'aspetto del cuore, dei polmoni e dell'edema stesso differenze notevoli tra i casi, nei quali il nitrato di argento è iniettato nella parete del ventricolo sinistro, e quelli, in cui la medesima sostanza è iniettata o nelle vene o nella parete del ventricolo destro. Nei miei numerosissimi esperimenti, dei quali alcuni sono stati eseguiti nell'Istituto di Farmacologia di Vienna e con la collaborazione e il controllo del personale di questo Istituto, io non ho mai visto alcuna delle differenze notate da Coelho.

L'edema, che insorge rapidamente quando la via di introduzione del sale di argento è quella endovenosa, mentre ritarda, se si introduce il nitrato di argento nelle arterie o nel miocardio, è sempre localizzato in tutti i lobi polmonari, con accentuazione nei lobi inferiori, dove è siero ematico.

Nè ho potuto mai notare che i due ventricoli non si contraggano sincronicamente o che la conduzione degli stimoli si faccia lungo la superficie esterna ventricolare, come vuole Coelho.

In quasi tutti gli esperimenti, e non solo in quelli, nei quali il nitrato di argento è iniettato nel miocardio del ventricolo sinistro, ho riscontrato focolai emorragici prevalentemente, se non esclusivamente, nei lobi inferiori.

Non riesco poi a capire come Coelho concilî alcune delle sue affermazioni: da una parte egli afferma che l'edema per necrosi del ventricolo sinistro è di patogenesi meccanica, determinato cioè dalla insufficienza parziale del ventricolo sinistro, dall'altra che l'edema, così provocato, predomina nei lobi superiori, dove è più sanguinolento, e dove si trovano focolai emorragici. Se, come l'A. portoghese afferma, in questo caso non entrano in campo altri fattori, che non siano quelli meccanici, come è possibile spiegare le differenze qualitative e quantitative dell'edema nei vari lobi, e la sua accentuazione proprio nei lobi superiori? Prescindendo da queste considerazioni, posso dimostrare chiaramente che l'edema in rapporto all'introduzione del nitrato d'argento nel miocardio del ventricolo sinistro non ha la patogenesi meccanica, sostenuta da Coelho, in base alle seguenti constatazioni:

1) Il nitrato d'argento provoca edema sia che venga iniettato nelle vene e nelle arterie, come nella parete del ventricolo destro o sinistro;

2) L'edema polmonare si determina ugualmente con iniezioni di nitrato di argento nella parete del ventricolo sinistro, anche se in precedenza è stato iniettato o del nitrato di argento o dell'alcool assoluto nella parete del ventricolo destro. Secondo l'ipotesi meccanica sostenuta da Coelho, è necessaria, perchè si determini l'edema, la contrazione energica del ventricolo destro;

3) La misura contemporena delle pressioni aortica, polmonare, dell'atrio destro e dell'atrio sinistro, dovunque venga iniettato il nitrato d'argento, fa vedere il medesimo comportamento delle pressioni misurate: innalzamento di quella polmonare e abbassamento di quella aortica, mentre quelle atriali rimangono stazionarie fino al sopravvenire della fibrillazione ventricolare. Se, in questo caso, fosse vera l'ipotesi meccanica di Welch e l'edema

fosse determinato da stasi retrograda per insufficienza parziale del ventricolo sinistro, dovrebbe, come primo effetto della deficienza di attività del ventricolo sinistro, verificarsi ipotensione aortica e ipertensione dell'atrio sinistro e in secondo tempo, allo sfiancarsi dell'atrio sinistro, seguire l'ipertensione polmonare. Il verificarsi degli sbalzi pressori sempre nello stesso senso, dovunque venga iniettata la soluzione argentica, ci dice ancora che una è la patogenesi dell'edema;

4) Nei conigli, nei quali l'introduzione endovenosa del nitrato d'argento non provoca edema polmonare, neppure la necrosi del ventricolo sinistro col nitrato d'argento provoca edema polmonare. Se fosse vera l'ipotesi meccanica, anche nei conigli l'iniezione di nitrato d'argento nella parete del ventricolo sinistro dovrebbe provocare edema polmonare, come nei cani.

Avendo così dimostrato che non è l'insufficienza parziale del ventricolo sinistro a provocare l'edema e che quindi i fattori meccanici, intesi alla maniera di Coelho, hanno un ruolo secondario nella patogenesi dell'edema dal nitrato d'argento di fronte ad altri fattori ben più complessi, cosa da me sostenuta nel primo lavoro sull'argomento, vediamo se è possibile in base a questi nuovi esperimenti chiarire la patogenesi.

Nel mio secondo lavoro, quando ancora ignoravo che il nitrato d'argento, iniettato per via endovenosa in quantità sufficiente, provoca sempre edema polmonare, ho prospettata l'ipotesi che nella patogenesi dell'edema sia in causa un riflesso cardio-polmonare e la tossicità della sostanza impiegata.

Avvertivo, però, che proseguivo le mie ricerche per accertare quanto fosse dovuto al riflesso e quanto alla tossicità del nitrato d'argento.

Adesso, in base a questi nuovi esperimenti, se consideriamo che l'edema si determina immediatamente, quando la soluzione argentica è iniettata in circolo, mentre passa del tempo quando l'iniezione è praticata nel miocardio, e che gli sbalzi pressori, sempre nello stesso senso, si verificano rapidamente nel primo caso, e, in genere, in maniera lenta nel secondo, possiamo pensare che nella patogenesi di questo edema l'azione principale è quella del nitrato d'argento sui medesimi tessuti, ai quali arriva o direttamente col sangue o dopo assorbimento attraverso i vasi venosi e linfatici.

Quali sono questi tessuti? e quale è questa azione?

Non credo che si possa pensare ad una semplice azione diretta caustica ed embolizzante del nitrato d'argento. Infatti con questo meccanismo è difficile comprendere come il nitrato d'argento provochi l'edema, quando viene iniettato nelle arterie o nel miocardio. Qualora si voglia pigliare in considerazione l'azione del nitrato d'argento sul cloruro di sodio e sulle proteine con eventuale alterazione dell'equilibrio minerale, e con l'eventuale ritensione nei polmoni dell'eccesso di sodio resosi libero, debbo ricordare che Melli, dopo aver analizzato tutti i lavori svolti in questo senso, conclude che non è per nulla provato nell'edema polmonare acuto esistere ritensione di sodio ed in generale alterazione dell'equilibrio ionico, e che questi fatti possono tutto al più avere una parte sussidiaria e secondaria e non costituire fattori sufficienti a determinare l'edema.

Una certa importanza può essere attribuita al forte potere acido del sale di argento.

Si sa che Martin Fischer ammette come fattore predominante nella patogenesi dell'edema polmonare acuto, come di ogni tipo di edema, l'acidosi, e

(1) MELLI. *L'edema polmonare acuto.* Pozzi, Roma, 1930.

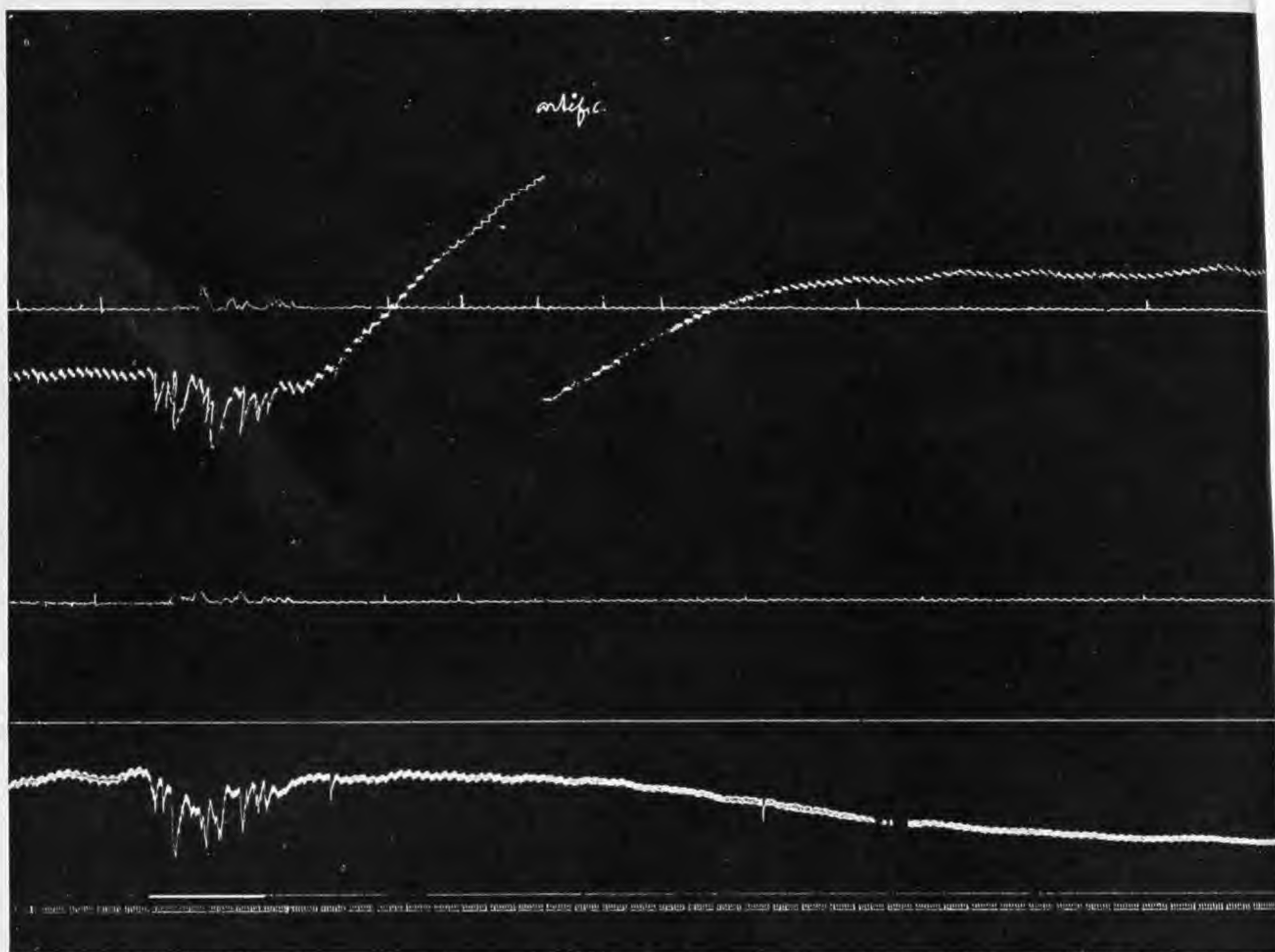
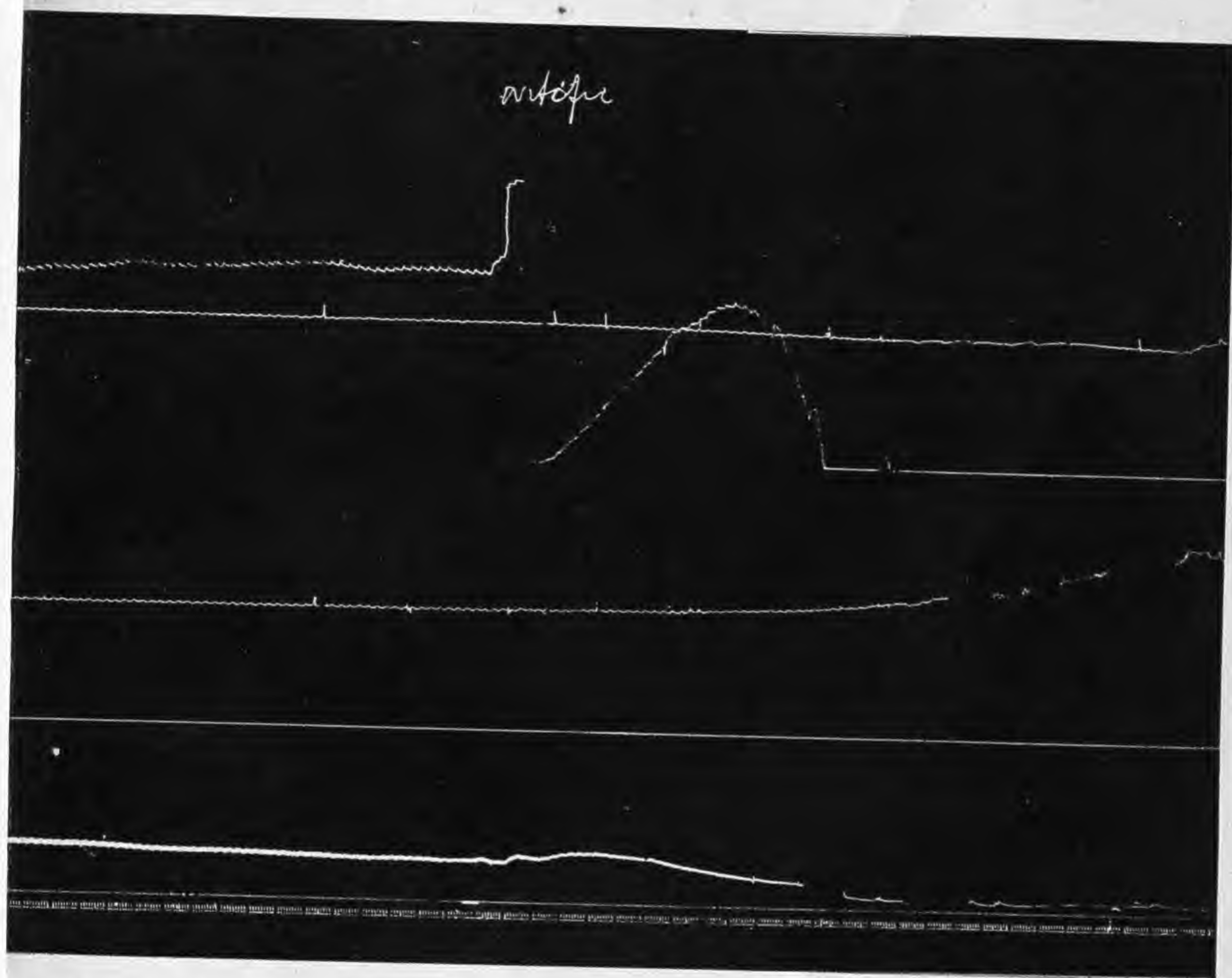



Fig. 1. — Le linee del tracciato, dall'alto al basso, rappresentano: pressione nell'atrio sinis cialmente (artific); pressione nell'atrio destro; livello del manometro a mercurio a 1 che indica il periodo dell'iniezione di nitrato d'argento; tempo in secondi.

Dopo l'iniezione di nitrato d'argento, la pressione aortica si abbassa e quella polm gere della fibrillazione ventricolare.

nel caso nostro il forte potere acido del sale di argento, accumulandosi nei polmoni, potrebbe scatenare l'edema.

A questo riguardo debbo ricordare che Walter, Violle e Riccitelli, citati da Melli, hanno ottenuto edema polmonare acuto con iniezioni endovenose di acido cloridrico. Anche Melli ha controllato questi esperimenti con acido cloridrico, confermandone i risultati. Melli attribuisce però la morte degli animali più che all'acidosi, alla ustione e colliquazione dei tessuti.

In verità nei miei esperimenti non posso invocare sempre l'ustione e colliquazione dei tessuti, determinate dal nitrato di argento, ma penso che il forte potere acidotico del sale di argento possa avere una certa importanza. Con questo, non voglio trarre alcuna deduzione di fisiopatologia, da trasportare nella patogenesi dell'edema polmonare acuto dell'uomo, data la brutalità dei fenomeni, le condizioni antifisiologiche e lontane da ogni possibilità, come giustamente commenta Melli, esponendo gli esperimenti coll'acido cloridrico.

Ho già lasciato capire come l'azione del nitrato d'argento si estrinsechi, secondo il mio parere, prevalentemente sui polmoni.

Può darsi che si abbiano alterazioni dei vasi polmonari e che questi determinino assieme ad una maggiore permeabilità vasale anche un ostacolo al circolo per mezzo di trombi o per spasmo, con conseguente ipertensione polmonare e ipotensione aortica. Per spiegare come, diminuendo la pressione aortica, non diminuisca l'afflusso al cuore destro, la cui portata condiziona il carico e la pressione nell'arteria polmonare, dobbiamo pensare che o l'ipotensione nei seni carotidei o comunque un meccanismo nervoso determini una spremitura degli organi periferici e del fegato particolarmente.

Con questo, non nego che siano in causa altri fattori e che negli esperimneti, nei quali il nitrato d'argento è iniettato nel miocardio, non possa essere invocato anche un riflesso cardio-polmonare.

Infatti mentre abitualmente all'iniezione di nitrato di argento nel miocardio segue un certo tempo prima del verificarsi dell'edema, in alcuni casi l'edema è immediato.

Se giustifichiamo queste differenze con l'ammettere che in alcuni casi l'iniezione penetri o nella cavità ventricolare o in una piccola vena coronarica e che quindi il sale di argento arrivi ai polmoni rapidamente, mentre nella maggior parte dei casi è necessario che passi del tempo prima che venga assorbito ed agisca sui vasi polmonari, non possiamo spiegare con le semplici alterazioni dei vasi polmonari perchè le pressioni atriali rimangono stazionarie, mentre si verificano imponenti sbalzi di quelle arteriali, e perchè l'edema si determina nel cane e non nel coniglio. Specialmente quest'ultima considerazione lascia sospettare che possa essere in causa anche il sistema nervoso vegetativo, ben conoscendosi come questo apparato può reagire in maniera diversa nei due animali.

Io penso che anche per l'edema polmonare acuto da nitrato di argento si può concludere con la conclusione di Frugoni in merito all'edema polmonare acuto in genere: nella sua patogenesi concorrono fattori multipli umorali, emodinamici, chimici, fisicochimici e nervosi.

RIASSUNTO.

L'A. ha eseguito diversi gruppi di esperimenti per delucidare la patogenesi dell'edema polmonare da sostanze necrotizzanti.

In un primo gruppo di cani, ha iniettato l'alcool assoluto sia in circolo che nel miocardio. Ha visto che si determina l'edema polmonare solo in una

limitata percentuale di casi, in quantità minima e dopo lungo tempo dalle iniezioni e per ciò crede che questo edema sia terminale.

Dimostra che, comunque, non può essere invocata l'ipotesi meccanica emessa da Welch e sostenuta da Coelho.

In un secondo gruppo di cani, iniettando una soluzione di nitrato di argento sia nelle vene come nell'arterie, sia nella cavità del ventricolo sinistro come in quella del destro, ha visto sempre verificarsi l'edema, purchè la quantità del sale di argento fosse sufficiente.

Ha visto parimenti verificarsi l'edema anche iniettando prima dell'alcool nella parete del ventricolo destro e poi del nitrato di argento nel miocardio del ventricolo sinistro.

In diversi cani, iniettando del nitrato di argento sia nel torrente circolatorio sia nella parete del ventricolo destro o del ventricolo sinistro, ha visto che le pressioni misurate si comportano sempre nella medesima maniera: ipotensione aortica, ipertensione polmonare, stazionarietà delle pressioni atriali.

Nei conigli il nitrato di argento, iniettato sia in circolo sia nel miocardio del ventricolo sinistro, determina, quando si arriva ad una certa dose, la morte dell'animale, ma mai edema polmonare.

In base ai numerosi esperimenti l'A. dimostra che nella patogenesi dell'edema da nitrato di argento, non è in causa l'insufficienza parziale del ventricolo sinistro, ma sono invece da invocare fattori diversi.

BIBLIOGRAFIA.

(1) Coelho e Rocheta. Ann. de Médecine, t. XXV, n. 1, 1933.
(2) Frugoni. *L'edema polmonare acuto.* Ed. Pozzi, Roma, 1930.
(3) Melli. Ann. de Médecine, giugno 1934.
(4) Cataldi. Arch. des Mal. du Coeur, 1935.
(5) Cataldi. Policlinico, Sez. Med., a. XLIV, 1937.
(6) Coelho e Ribeiro. Arch. des Mal. du Coeur, 1936.

III.

Istituto di Patologia Medica e Metodologia Clinica
della R. Università di Roma
Direttore: Prof. Sen. N. Pende.

La piastrinemia secondo il metodo di Lampert. Il comportamento della piastrinemia a seconda delle età.

NOTA I.

Luigi Gedda, Francesco Introna, Aldo Celli.

Un settore dell'ematologia che forse più d'ogni altro presenta oggi ancora delle incertezze nella valutazione dei reperti normali e patologici è quello che riguarda le piastrine e il loro comportamento, tanto che anche i più recenti trattati ematologici offrono una tale varietà che praticamente l'utilizzazione di essi, quando si eccettuino le grandi sindromi trombopeniche, riesce difficoltosa e può servire soltanto ad un orientamento di massima.

I dati discordanti della letteratura sono in massima parte legati alla metodologia varia ed insicura: al metodo classico di Fonio ultimamente modificato da Gradwohl si obietta che riporta indubbiamente valori troppo

bassi: qui i trombociti vengono in parte distrutti durante l'allestimento e la colorazione dello striscio, in parte per l'azione di superficie del vetro vengono ammassati in aggruppamenti difficilmente valutabili, o alterati nella forma: tuttavia i metodi di questo tipo restano a tutt'oggi i migliori per la determinazione della formula trombocitometrica col sistema a canna d'organo (Della Maggiore) e con il trombocitocrito (Harwitz).

Il metodo indiretto anche secondo la tecnica di Olef in cui il sangue è diluito sul dito ove si pratica l'agopuntura e il conteggio viene eseguito con la cellula di Thoma Zeiss o di Burker, ha mancato al suo scopo dato che anche così si ottengono valori troppo bassi perchè dato il grande spessore della falda di liquido molti trombociti si raccolgono in superfice e difficilmente vengono messi in evidenza.

Il metodo diretto urta in due gravi difficoltà che sono rispettivamente rappresentate dallo strumento che devesi usare per la conta e dal liquido necessario per la diluizione: infatti le piastrine collabiscono col vetro delle comuni pipette contaglobuli subendone la forza di tensione superficiale onde poi non risultano nei campi di conta e quanto al liquido è interessante l'osservazione di Baedorff che ha notato come con questo metodo il diametro delle piastrine risulti spesso diverso, onde si è indotti a supporre, un'azione lesiva del mezzo adoperato per la diluizione: infidi quindi appaiono i metodi diretti che si basano su questo principio quale quello recentemente proposto dal Danilin che utilizza le comuni pipette per globuli rossi: meglio risponderebbe dal punto di vista della tensione superficiale il metodo pure recentissimo di Goadby che utilizza apposite pipette capillari paraffinate all'interno e che per altro lasciano molto dubbiosi circa il calibro della pipetta stessa onde viene a mancare un sicuro affidamento per i risultati.

Un metodo nuovo è quello proposto da Villarino e Monterosso basato sulla determinazione delle piastrine sul liquido di lavaggio del sangue mediante una serie di centrifugazioni e di conteggi: manca però a questo metodo una sufficiente base di conferme.

Una sufficiente base teoretica ed un numero sufficientemente ampio di controlli ed osservazioni è stato portato ultimamente dal Lampert a conforto di un suo metodo di conta dei trombociti.

Le ricerche stabilite dal Lampert abbracciano tutti i fenomeni della coagulazione tanto per ciò che si riferisce alla componente plasmatica che dallo stato di gel si trasforma nello stato di sol, come alla componente morfologica della coagulazione riferita sopratutto all'azione delle piastrine. Tali ricerche dimostrano ancora una volta l'importanza dei fenomeni fisici relativi alla tensione superficiale stessa dalle pareti che vengono in contatto con il sangue destinato a coagulare.

Le caratteristiche fisiche, soprattutto riferite alla carica elettrica delle pareti, alla capacità d'esser bagnate, alla reazione chimica, acida o basica e al grado di questa reazione, al coefficiente di corrosione, ecc. sono tali da diminuire o rispettivamente allungare sensibilmente il tempo di coagulazione. Ora per le piastrine l'azione di superficie si risolve nell'adesione e nell'ammucchiamento delle piastrine alle pareti del recipiente e nell'alterazione di esse. Azione che viene del tutto a mancare con un gruppo di sostanze quale la paraffina e le resine.

Particolarmente propria per la determinazione della piastrinemia è parsa al Lampert una resina artificiale, l'atrombit, venendo così ad essere eliminata la necessità di paraffinare le pareti interne delle pipette; il Lampert stesso poi sostituì a queste delle pipette di ambra.

L'apparecchio risulta di due parti che si incastrano determinando una cavità esattamente calcolata in modo che il sangue raccolto possa venire diluito secondo proporzioni note: la pipetta, che così ne risulta, presenta ad un estremo un ingresso capillare, esattamente calibrato per l'aspirazione del sangue fino ad un dato segno. All'altro estremo viene applicato il tubo di gomma per l'aspirazione come nelle consuete pipette per la conta dei globuli rossi e bianchi. Per diluire il sangue che viene aspirato dalla puntura del polpastrello o del lobulo dell'orecchio, il Lampert consiglia il liquido di tyrode per le sue quantità di isotonia e di isoionia rispetto al siero di sangue e per la mancanza di un'azione lesiva da parte di esso nei riguardi delle pareti della pipetta d'ambra.

Qualche autore, e precisamente l'Olef, ritiene che il liquido di tyrode non sia adeguato; l'obiezione principale che viene mossa al tyrode dipende dal fatto che la soluzione salina non sempre si mantiene e si constata la precipitazione di minutissimi cristallini apprezzabili quasi soltanto all'esame microscopico, e che possono mentire la presenza di piastrine in numero abnorme. Tale obiezione ha certamente il suo peso ma tale difficoltà può essere praticamente risolta usando liquidi di recente confezione, sterili e filtrati su candela prima dell'uso che risultano così costituiti: cloruro di Na gr. 8; cloruro di K gr. 0,2; cloruro di Ca gr. 0,3; cloruro di Mg. gr. 0,2; sodio fosfato gr. 0,1; sodio bicarbonato gr. 0,05 in H_2O gr. 1000.

Per sospendere uniformemente gli elementi del sangue nel tyrode diluente, il Lampert ha introdotto nell'interno della pipetta d'ambra una perla d'acciaio V_2A ottenuta da una lega cromo-nichel-ferro, e che esercita di fronte alle piastrine un'azione di superficie pressochè nulla; sono necessarie anche per questo metodo avvertenze di tecnica proprie di ogni metodo per la piastrinemia. Evitare le stasi e lo stropiccio della parte dove si effettua il prelievo, neanche ai fini della disinfezione. Il confronto tra i risultati ottenuti con questo metodo nei riguardi del Fonio ci fornisce un'interessante indice della resistenza delle piastrine nei confronti del vetro. Notevoli conferme il metodo di Lampert ha già ottenuto in numerosi lavori specialmente ad opera di Baedorf: comunque si ottengono i valori costantemente superiori a quelli del Fonio.

La considerazione che con questo metodo si eliminano al massimo le varianti individuali e ancor più il dato che le piastrine erano qui oggetto di conta diretta ci ha fatto rivolgere all'apparecchio di Lampert per l'esecuzione delle nostre ricerche.

Sono state così iniziate osservazioni tendenti a precisare il numero delle piastrine nei riguardi degli altri elementi del sangue anzitutto in condizioni fisiologiche in varie età della vita.

Che tale studio risalga solo a questi ultimi anni, e infatti spiegabile data la incertezza dei metodi e la difficoltà di stabilire i confronti ma colpisce il fatto che trattati di ematologia infantile pubblicati nel 1925 come quello dello Zibordi, non dedichino neppure un'accenno al problema della piastrinemia durante la crescenza. Negli ultimi studi le cifre presentano però degli scarti di centinaia di migliaia di unità e perciò non sono tanto le cifre assolute, come quelle dei valori e degli spostamenti relativi che possono fornirci utili indicazioni; le ricerche di Fantoni, riguardano anzitutto i prematuri, presso i quali egli riscontrò un valore (200.000) che subisce subito dopo la nascita un leggero aumento durante il primo anno di vita (250.000) dopo

di chè fino al 12° anno il valore si riduce gradualmente ad una media non lontana da quella che si riscontra alla nascita (255.000).

Questo dato di Fantoni può essere spiegato con la piastrinosi digestiva di Roi, osservata anche da Benhamou e Nouchy, i quali la riferiscono al fatto delle poppate riavvicinate dei lattanti: si possono infatti qui avere valori particolarmente intensi e protratti (da 300.000 a 607.000).

Per gli anni successivi Benhamou e Nouchy che hanno lavorato con la tecnica di Herwerden e Goisenhove riportano i seguenti valori: anni tre: 351.000; quattro: 342.000; cinque: 380.000; sei: 405.000; sette: 338.000; otto: 333.000; nove: 390.000.

Le più recenti ricerche di Becker condotte sopra 121 casi nei primi 2 anni di vita e sopra 180 casi tra i due e sedici anni confermano, in linea di massima, i referti sopradescritti in quanto la media riscontrata nel primo gruppo di casi è nettamente superiore alla madia delle cifre raccolte negli anni successivi, e sopratutto al di là dei sei anni, quando le piastrine accennano a diminuire; si deve però notare che le ricerche di Becker condotte con il metodo di Yurgens danno dei valori molto alti i quali raggiungono anche cifre di circa 800.000 nel 27,7 % dei casi durante i primi due anni di età, mentre il tasso delle piastrine giunge in seguito intorno ai 450.000. Il reperto di un aumento del numero delle piastrine nei lattanti nei confronti del neonato prematuro e del neonato a termine, durante l'allattamento nei confronti anche delle epoche successive all'allattamento è condiviso da alcuni pediatri come Eckerstrom il quale adottando il metodo Kristenson, ottenne valori di 180.000 alla nascita, di 300.000 nella seconda e terza settimana e di 400.00 400.000 durante il primo anno. Così pure Maclean e Coffey, i quali studiarono i reperti raccolti in 400 casi, ottennero le medie seguenti: neonato prematuro 246.000; neonato a termine 278.000, lattante 359.000. cifre analoghe vengono riferite da Yarco, il quale su 200 neonati nelle prime 24 ore riscontrò un valore medio di 150.000-250.000 piastrine.

*
* *

Le ricerche sono state condotte su un gruppo di 145 ragazzi maschi e sani dai 5 ai 10 anni, ricoverati in un Istituto e da tempo sottoposti alle stesse condizioni ambientali: L'esame della piastrinemia e dell'emogramma completo era condotto su soggetti a digiuno nelle prime ore del mattino. Una considerazione d'assieme sul materiale esaminato è qui il caso di premettere: è indiscusso, e il mio Maestro Pende lo ha dimostrato, che durante la crescenza, l'età da noi considerata rilevi una particolare individualità tale da rappresentare sufficientemente una entità biologica nota cui riferire i dati raccolti: e poi il considerare che questi dati presi nell'assieme permettono di operare sopra un numero ragguardevole di casi da un punto di vista matematico equivale a diminuire le probabilità di errore. Ancora, la distinzione dei valori seriata a secondo gli anni e di anno in anno per quanto sotto certi aspetti molto interessente, ed utile, da un punto di vista perfettamente biologico, richiede di essere integrata da una visione complessiva dei dati durante alcuni anni successivi, perchè è ben noto come il ciclo vitale dei vari individui presenti un valore annuo differente da caso a caso, essendo, gli uni in ritardo altri in anticipo in relazione a condizioni varie, tantochè lo sviluppo di singoli non può essere esattamente allineato e omologato con il criterio dell'annualità.

Praticando sui dati raccolti, anzitutto la media aritmetica si ottengono i risultati riportati nella tabella seguente:

TABELLA I.

Piastrine	Globuli rossi Metodo Lampert
280.000	4.370.000

Globuli rossi	Globuli bianchi	Hb.	V. G.	Formula				
4.410.000	4.800	68	0.78	N/59	E/2	B 1/2	L/31	M/7

Limitando per ora la nostra attenzione al comportamento delle piastrine si vede come il valore medio riscontrato in soggetti maschi fra i 5 e i 10 anni corrisponda a 280.000.

Una visione più accurata sul comportamento della dispersione dei valori ce l'offre la curva di Gauss: segnando sulla linea delle ascisse i valori delle piastrine e sulla linea delle ordinate i valori della frequenza (graf. n. 1) sono stati raggruppati i valori delle piastrine in gruppi che abbracciano uno scarto di 20.000 unità, e ciò per il motivo che il conteggio mediante la camera di Thoma-Zeiss fornisce cifre che non incidono che sulla seconda cifra delle migliaia e perciò consentono di stabilire una media di valori poco discosti e nel tempo stesso di tracciare una curva di Gauss di più facile maneggio; notiamo, inoltre, la giusta osservazione di Baedorf e di Lampert, secondo i quali uno scarto di 20-30.000 unità per mmc. nel conteggio delle piastrine si riscontra facilmente in uno stesso individuo mantenuto nelle medesime condizioni confrontando le cifre di due successivi conteggi.

Tale curva ci dimostra anzitutto, come nella maggioranza dei casi il valore medio si aggira fra le 270-320.000 piastrine per mmc. con preferenza per i valori tra 270-290.000.

Inoltre viene dimostrato come, nei casi studiati, ai due lati dei valori più frequenti si sia riscontrata una dispersione che va da 120.000 a 400.000 piastrine per mmc.: lo scarto quadratico medio ha dato un valore eguale a 92,19.

Lo studio del comportamento delle piastrine nei vari anni è riportato nella annessa tabella II; i valori massimi sin qua ottenuti verso gli 8-10 anni in corrispondenza nella quale età si ottenne la media aritmetica più elevata (300.000), prima degli 8 e 9 anni e dopo i 10 le medie aritmetiche presentano cifre alquanto più basse.

Nella tabella stessa, sono esposti i dati relativi alle medie aritmetiche e allo scarto negativo e positivo verificatosi concernenti i valori dell'emoglobina, dei globuli rossi, dei globuli bianchi e dei singoli elementi della formula leucocitaria, che concordano con quelli già raccolti dalla nostra Scuola.

Dopo quanto esposto vi è ragione di ritenere che i dati di maggior interesse siano quelli che riguardano il complesso dei casi considerati tanto nei confronti dei valori medi come della dispersione come pure della probabilità. È così fornito una sufficiente base di riscontro per ulteriori studi d' fisio-patologia e clinica.

Lo studio della curva piastrinica secondo le varie età della vita potrà su materiale sufficentemente vario giungere a combinazioni di più ampio respiro.

Concludendo, le ricerche stabilite sopra un gruppo di 145 maschi di età compresa fra i 5 e i 10 anni intese a studiare il comportamento degli elementi morfologici del sangue in questa fase della crescenza diedero i seguenti risultati:

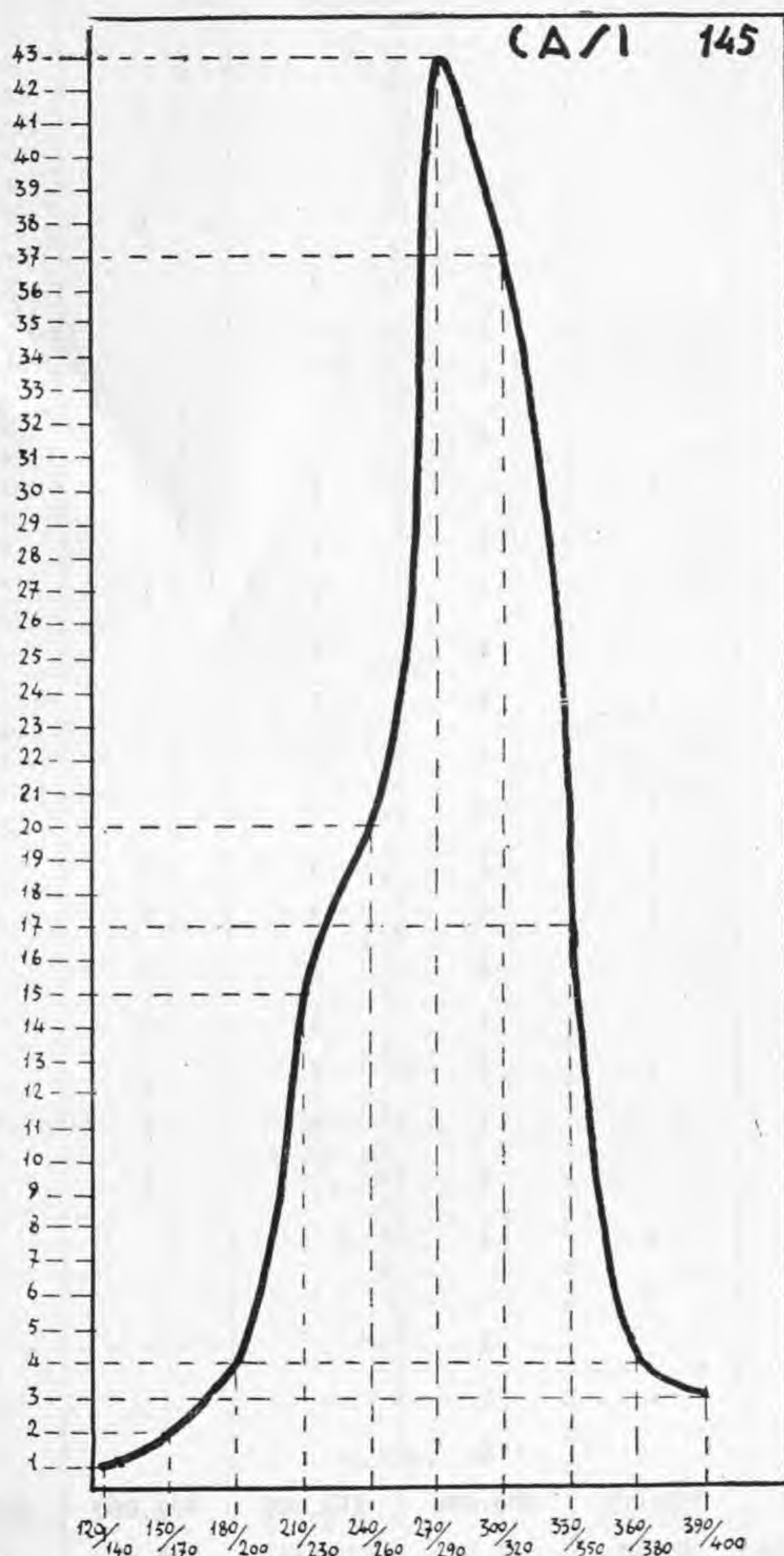
Dal punto di vista dell'emometria, dei globuli rossi, dei globuli bianchi e della formula leucocitaria sono riferiti i dati, essi concordano con quelli raccolti da precedenti AA. della Scuola di Pende in soggetti liguri. Dal punto di vista delle piastrine, che non furono finora oggetto di un'indagine estesa ad un gruppo cospicuo di soggetti normali durante la crescenza, è stato possibile stabilire la media aritmetica, la media di frequenza, lo scarto quadratico medio e conseguentemente la variazione delle piastrine nei predetti confini di età (5-10 anni).

Lo studio delle piastrine fu praticato coll'apparecchio di ambra secondo Lampert.

TABELLA II. — *Piastrine secondo gli anni.*

Piastrine	Anni 5	Anni 6	Anni 7	Anni 8	Anni 9	Anni 10
120.000	1					
130.000						
140.000						
150.000				1		
160.000						
170.000				1		
180.000			1			1
190.000		1				
200.000		1				
210.000		2				
220.000	1		3	1	1	
230.000		4	1		2	
240.000		1	2	1		
250.000		4	6			
260.000	1	1	2		2	
270.000		2	2		3	1
280.000	1	2	7		2	2
290.000	4	2	4	3	5	3
300.000	1	5	3	1	3	5
310.000		2	3	2	1	3
320.000		1	2	3		2
330.000	1	1	1	2	1	2
340.000		1	1	3		
350.000		1		2		1
360.000	1	1				
370.000	1					
380.000		1				
390.000	1	1				
400.000		1				
Media aritmetica	260.000	280.000	210.000	300.000	280.000	300.000
Scarto quadr. medio	85.65	75.21	58.48	108.84	43.80	74.69
Multiplo minimo	171.30	150.42	116.96	217.68	96.60	149.88
Scarto minimo	— 120	— 120	— 90	— 180	— 80	— 120
Scarto massimo	+ 120	+ 90	+ 60	+ 30	+ 40	+ 30
Totale dei casi	13	35	38	20	20	20

Tabella III — ANNI 5

		Media aritmetica	*Scarto minimo*	*Scarto massimo*
Gl.R.	(Lampert)	4.340.000 —	600.000 —	+1.200.000—
Gl.R.	»	4.320.000 —	800.000 —	1.060.000 —
Gl.B.	»	5.200 —	—800 —	+3.000 —
Hb.	»	65 —	— —4 —	+5 —
V.G.	»	0·77	—0·19—	+0·3
N.	»	63 —	—14 —	+2 —
E.	»	4 —	—3 —	+10 —
B.	»	1/3 —	—1/3 —	+1 —
L.	»	24 —	—7 —	+10 —
M.	»	11 —	—6 —	+18 —

ANNI 6

Gl.R.	(Lampert)	4.470.000 —	—1.420.000 —	+1.220.000 —
Gl.R.	»	4.550.000 —	—1.120.000 —	+1.070.000 —
Gl.B.	»	4.900 —	—2.700 —	+5.900 —
Hb.	»	68 —	—9 —	+8 —
V.G.	»	0·75	—0·21	+0·30
N.	»	60 —	—9 —	+17 —
E.	»	2 —	—2 —	+4 —
B.	»	1/2 —	—1/2 —	+5 —
L.	»	29 —	—20 —	+12 —
M.	»	9	— 9	23

ANNI 7

Gl.R.	(Lampert)	4.120.000 —	-6100 000 —	+1.480.000 —
Gl.R.	»	4.370.000 —	—740.000 —	+1.480.000 —
Gl.B.	»	4.400 —	—2.200 —	+2.400 —
Hb.	»	67 —	—7 —	+8 —
V.G.	»	0·78	—0·27	+0·16
N.	»	57 —	—13 —	+23 —
E.	»	2 —	—2 —	+12 —
B.	»	1/2 —	—1/2 —	+2 —
L.	»	36 —	—22 —	19 —
M.	»	6 —	—5 —	+15 —

ANNI 8

Gl.R.	(Lampert)	4.400.000 —	.. 88.000 —	+115.000 —
Gl.R.	»	4.450 000 —	—69.000 —	+77.000 —
Gl.O	»	4.200 —	—2.500 —	+3.200 —
Hb.	»	68 —	—8 —	+8 —
V.G.	»	0.77 —	—0.14 —	+0.20 —
N.	»	58 —	—16 —	+18 —
E.	»	1 —	—1 —	+5 —
B.	»	1/3	—1/3 —	+1 —
L.	»	34 —	-14 —	+17 —
M.	»	5 —	—4 —	+7 —

ANNI 9

Gl. R.	(Lampert)	4.350.000 —	—88.00 —	+75.000 —
Gl. R	»	4.380.000 —	—65.000 —	+64.000 —
Gl. B.	»	4.900 —	—2.700 —	+5.600 —
Hb.	»	70 —	—10 —	+8 —
VG.	»	0.81 —	—0.13 —	+0.19 —
N.	»	58 —	370 —	+16 —
E.	»	4 —	—4 —	+6 —
B.	»	1/2 —	—1/2 —	+2 —
L.	»	13 —	—16 —	+15 —
M.	»	6 —	—6 —	+30 —

ANNI 10

Gl.R.	(Lampert)	4.490.000 —	—1.050.000 —	+1.080.000 —
Gl.R.	»	4.390.000—	—55.000 —	+1.110.000 —
Gl.B.	»	5.100 —	3.100—	+3.500 —
Hb.	»	72 —	—4 —	+13 —
V.G.	»	0.79 -	—0.99 —	+0.07 —
N.	»	60 —	—18 —	+15 —
E.	»	2 —	—2 —	+4 —
B.	»	1/2 —	—1/2 —	+2 —
L.	»	31 —	—12 —	+20 —
M.	»	4 —	—2 —	+3 —

TABELLA IV — ANNI 8 — (Casi N°. 13)

NOME	Piastrine Metodo Lampert	Globuli r. Metodo Lampert	Globuli rossi	Globuli bianchi	Formula L.						
					H. B.	V. G.	N.	E.	B.	L.	M.
Luigi G.	140.000	3.760.000	96.0.0000	5.800	64	0.83	57	9	—	17	17
Mario P.	220.000	3.650.000	.0.536030	4.200	70	1.	65	2		23	10
Emilio G.	260.000	3.840.000	3.520.000	8.200	66	9.91	49	3	1	17	2
Riccardo C.	280.000	4.250.000	3.790.000	8.000	65	0.82	50	7		20	23
Giorgio V.	290.000	4.300.000	4.200.000	3.500	64	0.76	51	2		29	18
Guido M.	290.000	3.810.000	3.720.000	5.000	69	0.93	62	3		26	9
Sergio F.	290.000	4.470.000	4.800.000	2.400	67	0.69	62	1		21	6
Alfredo S.	290.000	4.840.000	4.660.000	3.200	70	0.76	60	1	1	34	4
Giovanni S.	300.000	4.340.000	4.310.000	4.600	66	0.75	63	2		30	5
Sergio M.	330.000	4.750.000	4.960.000	4.000	60	0.61	64	4	1	22	6
Lionello S.	360.000	4.800.000	4.830.000	5.200	69	0.71	63	1		29	7
Michele B.	370.000	5.470.000	5.380.000	6.400	62	0.58	64	3	1	26	9
Luigi P.	390.000	4.190.000	4.510.000	6.800	63	0.70	63	14		18	5

TABELLA V — ANNI 6 — (Casi N°. 35)

NOME	Piastrine Metodo Lampert	Globuli r. Metodo Lampert	Globuli rossi	Globuli bianchi	H. B.	V. G.	Formula L.				
							N.	E.	B.	L.	M.
Antoni G.	190.000	3.990.000	4.810.000	2.600	66	0.68	60		1	32	6
Ermanno W-	200.000	5.570.000	5.530.000	5.600	60	0.54	75	3		14	8
Giovanni R.	210.000	4.110.000	4.350.000	6.400	67	0.77	55	2		35	8
Piero Luigi	210.000	4.120.000	4.930.000	3.200	64	0.65	70		1	27	2
Giorgio C.	230.000	4.680.000	4.710.000	5.800	69	0.73	55			24	15
Claudio R.	230.000	5.690.000	5.230.000	4.200	70	0.67	58			35	7
Renato Z.	230.000	4.260.000	4.330.000	2.200	66	0.76	51		2	28	19
Ivo B.	230.000	4.540.000	4.440.000	3.200	68	0.77	54	1	1	40	3
Fausto R.	240.000	4.080.000	4.520.000	4.600	69	0.76	64			27	9
Renato P.	250.000	4.030.000	5.900.000	5.000	70	0.70	72	1		27	
Renato S.	250.000	5.150.000	5.010.000	2.800	70	0.70	55	1		31	12
Enzo T.	250.000	4.810.000	4.730.000	2.200	72	0.76	63			24	19
Sergio M.	250.000	3.950.000	3.860.000	5.800	74	0.97	77			21	2
Sergio S.	260.000	3.050.000	3.430.000	8.400	60	0.88	73	1		21	5
Vincenzo C.	270.000	4.520.000	4.370.000	5.200	65	0.75	51	1		37	11
Marcello L.	270.000	3.200.000	3.640.000	5.200	76	1.05	70	2	1	25	2
Carlo P.	280.000	4.010.000	3.860.000	3.000	69	0.90	54			41	5
Giovanni R.	280.000	3.780.000	3.880.000	2.400	65	0.85	63			34	3
Giorgio G.	290.000	3.590.000	3.970.000	10.800	70	0.89	60	2		33	3
Antonio R.	290.000	5.110.000	5.000.000	7.600	78	0.70	58	2		27	13
Elio R.	300.000	5.720.000	5.480.000	5.000	68	0.58	60		5	27	6
Enrico P.	300.000	4.220.000	4.320.000	7.400	64	0.74	57	4		34	5
Arnando M.	300.000	4.980.000	4.400.000	4.800	64	0.72	58			35	7
Alfonso P.	300.000	4.530.000	4.410.000	3.600	66	0.75	62	6		30	2
Elessandro F.	300.000	4.500.000	4.340.000	3.800	59	0.68	61	1		33	5
Carmine R.	310.000	4.230.000	4.350.000	5.400	63	0.74	65		1	28	6
Alfredo A.	310.000	4.050.000	4.290.000	3.600	64	0.76	58	1		35	6
Vincenzo R.	320.000	4.850.000	4.430.000	6.200	68	0.77	75	1	1	14	9
Fernando T.	330.000	4.900.000	4.220.000	3.200	66	0.78	53	3		22	22

Segue : TABELLA V — ANNI 6 — (Casi N°. 35)

NOME	Piastrine Metodo Lampert	Globuli r. Metodo Lampert	Globuli rossi	Globuli bianchi	Formula L.						
					H. B.	V. G.	N.	E.	B.	L.	M.
Antonio P.	340.000	5.030.000	4.960.000	6.400	70	0.71	55	4		31	10
Nazzareno P.	350.000	4.120.000	4.620.000	5.400	69	0.55	53	1		30	15
Romano F.	360.000	4.770.000	4.530.000	5.800	68	0.75	51	1		41	7
Augusto F.	380.000	4.810.000	4.830.000	3.600	65	0.67	60	1		33	6
Mario P.	390.000	5.220.000	5.620.000	4.000	70	0.62	54	5		9	32
Vittorio B.	400.000	4.320.000	4.180.000	7.800	74	0.72	53	1	1	31	14

TABELLA VI — ANNI 7 — (Casi N°. 38)

NOME	Piastrine Metodo Lampert	Globuli r. Metodo Lampert	Globuli rossi	Globuli bianchi	Formula L.						
					H. B.	V. G.	N.	E.	B.	L.	M.
Silvano P.	180.000	3.900.000	3.650.000	3.400	68	0.94	44		2	39	15
Pasquale D. B.	220.000	5.240.000	4.720.000	3.600	60	0.63	69			27	4
Domenico T.	220.000	4.830.000	4.740.000	3.800	70	0.74	41	2		55	2
Walter P.	220.000	5.630.000	5.700.000	4.800	60	0.52	55		1	38	6
Mario R.	230.000	5.120.000	4.820.000	5.200	69	0.71	67			30	3
Wladimiro M.	240.000	3.650.000	3.760.000	6.400	68	0.91	80			17	3
Antonio L.	240.000	3.510.000	3.700.000	3.600	69	0.93	51			45	4
Giovanni B.	250.000	4.150.000	4.370.000	6.200	68	0.79	74	3	1	14	8
Giovanni D.	250.000	4.310.000	4.240.000	5.000	72	0.85	50	7		39	4
Achille G.	250.000	4.450.000	4.240.000	5.200	75	0.89	63	3	3	24	2
Aldo B.	250.000	4.150.000	4.100.000	2.600	70	0.85	51	8		37	4
Augusto D. D.	250.000	3.960.000	3.710.000	6.000	70	0.94	53	1		43	3
Marcello B.	250.000	4.120.000	4.420.000	3.600	70	0.79	65		1	28	5
Ezio D. S.	260.000	4.210.000	3.980.000	5.000	65	0.83	56			37	7
Luciano D. L.	260.000	4.210.000	4.130.000	5.800	74	0.90	55	3	1	37	4
Umberto F.	270.000	4.160.000	3.860.000	6.000	69	0.90	60			27	13
Tommaso D. V.	270.000	3.800.000	4.020.000	2.600	61	0.76	46	1	1	50	2
Marcello P.	280.000	4.410.000	4.110.000	3.300	70	0.85	59	12		25	4
Romualdo S.	280.000	4.160.000	3.980.000	2.800	60	0.76	62	5		32	1
Ivo M.	280.000	4.130.000	4.000.000	3.200	68	0.85	46		1	46	7
Gilberto C.	280.000	3.720.000	4.000.000	5.600	65	0.81	60	3		31	6
Romano C.	280.000	4.670.000	4.710.000	2.400	70	0.74	58	1		37	4
Francesco L.	280.000	4.450.000	4.320.000	5.800	66	0.76	57	6	1	31	5
Romolo V.	280.000	4.450.000	4.320.000	5.800	66	0.76	57	6	1	31	5
Sergio V.	280.000	3.780.000	4.170.000	2.600	62	0.75	60	1	1	33	5
Valeriano P.	290.000	4.270.000	4.410.000	2.600	70	0.79	49	1		48	2
Alfredo D.	290.000	4.590.000	4.440.000	5.600	65	0.73	79	1		14	9
Valentino Z.	290.000	4.680.000	5.000.000	3.400	69	0.69	58	2	1	33	6
Franco C.	300.000	3.970.000	4.000.000	2.400	63	0.78	60	1		32	7

Segue: Tabella VI — ANNI 7 — (Casi N.° 38)

NOME	Piastrine Metodo Lampert	Globuli r. Metodo Lampert	Globuli rossi	Globuli bianchi	H. B.	V. G.	Formula L. N.	E.	B.	L.	M.
Gino C.	300.000	4.620.000	4.330.000	2.200	70	0.81	63	4	1	30	2
Giovanni B.	300.000	4.800.000	4.520.000	4.800	67	0.76	57	3		34	6
Carlo F.	310.000	4.390.000	4.810.000	5.600	70	0.72	5		4	40	5
Angelo D. S.	310.000	4.550.000	4.540.000	3.800	69	0.76	60	1	2	31	6
Antonio P.	310.000	5.600.000	5.850.000	3.400	60	0.51	44			49	7
Alberto C.	320.000	4.190.000	4.270.000	4.800	61	0.72	58		1	41	
Umberto C.	320.000	4.000.000	3.900.000	6.800	61	0.78	49	1		47	3
Giorgio P.%	330.000	3.890.000	3.900.000	5.800	65	0.83	60	3		35	2
Mario S.	340.000	5.250.000	4.870.000	6.200	66	0.68	69	2		32	2

TABELLA VII — ANNI 8 — (Casi N°. 20)

NOME	Piastrine Metodo Lampert	Globuli r. Metodo Lampert	Globuli rossi	Globuli bianchi	Formula L.						
					H. B.	V. G.	N.	E.	B.	L.	M.
Cesare A.	150.000	4.220.000	4.470.000	5.00	0.70	0.80	58			38	4
Enrico D.	170.000	3.640.000	3.990.000	2.400	66	0.84	56		1	42	1
Claudio P.	220.003	9.60.0000	3.560.000	4.200	1.	65	2		240	240	200
Silvano V.	240.000	5.250.000	5.390.000	5.000	76	0.76	60	1		36	3
Natale C.	290.000	4.410.000	4.130.000	3.000	60	0.72	58			39	1
Sergio D.	290.000	4.400.000	4.310.000	5.200	70	0.81	70	1	1	22	6
Antonio M.	290.000	4.270.000	4.650.000	4.400	62	0.67	60		1	33	6
Romolo F.	300.000	4.120.000	4.090.000	3.800	65	0.81	54	2	1	41	2
Attilio D. P.	310.000	4.730.000	4.610.000	3.200	62	0.67	46	3		43	8
Vincenzo A.	310.000	4.600.000	5.190.000	4.000	69	0.84	60			36	4
Arnaldo G.	320.000	5.000.000	4.640.000	7.800	69	0.75	63	1		30	6
Pietro R.	320.000	3.520.000	3.710.000	3.600	68	0.91	68			20	12
Costantino F.	320.000	3.910.000	4.200.000	4.600	71	0.84	50	4		41	5
Vitttio P.	330.000	5.550.000	5.220.000	5.400	67	0.64	68	1		28	3
Enrico C.	330.000	4.400.000	4.300.000	1.700	71	0.82	56	1	1	34	4
Gino C.	340.000	4.370.000	4.170.000	5.800	71	0.86	62	2	1	30	4
Alfredo B.	340.000	4.860.000	4.800.000	3.200	67	0.69	55	5	1	34	5
Mario L.	340.000	4.970.000	5.260.000	2.200	66	0.63	42			51	7
Umberto M.	350.000	5.050.000	5.050.000	5.400	64	0.64	59	1		32	8
Marcello A.	350.000	3.990.000	3.960.000	22. 00	62	78	65			30	5

TABELLA VIII — ANNI 9 — (Casi N°. 20)

NOME	Piastrine Metodo Lampert	Globuli r. Metodo Lampert	Globuli rossi	Globuli bianchi	Formula L.						
					H. B.	V. G.	N.	E.	B.	L.	M.
Ciro S.	220.000	3.470.000	3.770.000	3.200	62	0.83	45	3	2	46	4
Mario G.	230.000	4.250.000	4.530.000	3.800	70	0.78	59	1		31	9
Sergio M.	230.000	4.700.000	4.350.000	5.800	77	0.87	60	5		25	10
Alessandro C.	260.000	4.300.000	4.420.000	5.400	77	0.76	71	2		23	4
Franco S.	250.000	4.180.000	4.470.000	4.000	73	0.82	66			30	4
Luigi .	270.000	4.680.000	4.070.000	4.000	70	0.87	67	2	1	28	2
Romano R.	270.000	4.880.000	5.870.000	3.000	70	0.72	33	7	1	47	12
Mario A.	270.000	3.990.000	4.070.000	8.800	68	0.85	66	8		26	
Giovanni A.	280.000	3.980.000	4.190.000	6.400	69	0.84	75	1		21	3
Nicola M.	280.000	3.620.000	4.060.000	6.600	67	0.93	70	4		22	3
Stefano %.	290.000	3.900.000	3.730.000	4.500	74	1	74	2		16	8
Leone B.	290.000	4.470.000	4.270.000	3.800	78	0.92	50	10	1	33	6
Antonio P.	290.000	5.100.000	4.950.000	3.000	70	0.71	55	3	1	36	5
Giovanni T.	290.000	4.010.000	4.150.000	10.500	73	0.89	21			43	36
Marino P.	290.000	4.270.000	4.450.000	6.400	61	0.69	63	1		34	2
Mario C.	300.000	4.760.000	4.770.000	2.600	68	0.72	57	3	2	32	6
Luigi S.	300.000	4.650.000	5.020.000	6.200	68	0.68	58	3		36	3
Mario G.	300.000	4.740.000	4.680.000	4.200	74	0.79	57	9	20	30	2
Marcello A.	310.000	4.220.000	4.680.000	2.200	70	0.76	50	5	1	40	4
Alberto A.	330.000	4.760.000	4.200.000	4..000	60	98	5	0	3	40	7

TABELLA IX — ANNI 10 — (Casi N°. 20)

NOME	Piastrine Metodo Lampert	Globuli r. Metodo Lampert	Globuli rossi	Globuli bianchi	Formula L.						
					H. B.	V. G.	N.	E.	B.	L.	M.
Elio B.	180.000	5.570.000	5.500.000	5.600	85	0.77	68	4		31	7
Ferdinando S.	270.000	3.770.000	3.840.000	6.000	69	0.90	55	30		41	2
Luciano G.	280.000	3.920.000	4.190.000	7.800	68	0.82	54	5		39	2
Lello C.	280.000	4.630.000	4.140.000	3.400	71	0.86	71	1		24	3
Goffredo M.	290.000	4.440.000	3.940.000	5.600	75	0.96	73	1		23	3
Fulvio P.	290.000	5.150.000	4.940.000	5.600	70	0.71	54	6		37	3
Luciano P.	300.000	3.870.000	5.040.000	2.000	73	0.73	58	2		34	6
Sergio C.	300.000	4.870.000	5.040.000	2.000	73	0.73	58	2		34	6
Angel M.	300.000	4.010.000	3.890.000	5.200	72	0.94	60	2	1	33	4
Ideal T.	300.000	4.180.000	4.500.000	3.000	72	0.80	50	1		39	2
Rodolfo M.	300.000	5.350.000	4.930.000	4.800	68	0.70	58	2	2	34	4
Camillo D. G.	300.000	4.810.000	4.270.000	5.200	68	0.82	66	3		24	7
Enrico V.	300.000	3.970.000	4.220.000	5.800	75	0.89	63	3	2	29	3
Giulio I.	310.000	4.800.000	4.440.000	3.200	75	0.85	75			19	6
Giuseppe M.	310.000	4.180.000	4.170.000	6.400	70	0.85	59	3	1	33	4
Bruno P.	320.000	4.410.000	4.030.000	4.600	69	0.86	54	5	1	33	7
Guido F.	320.000	3.730.000	3.960.000	5.800	70	0.82	66	2		26	6
Luciano D. P.	330.000	4.010.000	3.890.000	5.200	72	0.90	42	2		51	5
Luciano F.	330.000	5.290.000	4.850.000	3.600	70	0.72	72			22	6
Franco G.	350.000	5.310.000	4.870.000	4.800	70	0.72	70	1		24	5

RIASSUNTO.

Gli AA. hanno studiato in un gruppo di 145 soggetti di età fra i 5 ed i 10 anni il comportamento della piastrinemia secondo la tecnica di Lampert che essi descrivono e discutono.

È stato contemporaneamente seguito il comportamento dell'emogramma: i valori relativi alla emometria della serie rossa, bianca e della forma leucocitaria concordano con quelli raccolti da precedenti Autori anche della Scuola di Pende.

Dal punto di vista delle piastrine che non sono state finora oggetto di una indagine estesa ad un gruppo cospicuo di soggetti normali durante la crescenza con un metodo sufficientemente sicuro, è stato possibile stabilire la media aritmetica, la media di frequenza, lo scarto quadratico medio e conseguentemente le variazioni della piastrinemia nei predetti confini di età.

BIBLIOGRAFIA.

BAEDORF K. Deutsche med. Wochenschr., 59, n. 43, pp. 1643-1644 (1933).
BECKER F. Number in chidren. Arch. f. Kinderk, 107, pp. 230-236 (1936).
BENHAMOU E., NOUCHY A. Compte rend. Soc. de biol., 107, pp. 171-172, may 18 (1931).
ECKERSTRÖM S. Nourrisson 18, pp. 26-31 genn. (1930).
EMMANUELE A. *Il comportamento delle piastrine nel sangue dei bambini tubercolotici.*
FANTON. *Le piastrine dell'infanzia.* Clinica Pediatrica, 12, n. 8-10, pp. 705-713; 739-758; 831-847 (1930); 13, n. 11, pp. 853-866 (1931).
GEDDA-CASASSA. *Il sangue nella difterite.*
HORWITZ. Klin. Wschr., 35, 1931, p. 1614.
KRISTENSON A. *Studien uber die Anzahl der Blutplättchen beim Menschen.*
JARCHIO J. P. Arch. Pediat., 44, pp. 230-240, aprile (1930).
LAMPERT H. *Die physikalische Seitedes Blut gerinungsproblems und ihre praktische Bedeutung.*
MCLAN S. Americ. journ. of dis. of childr. v. 30. n. 6 (1925).
OLEF J. *The Enumeration of blood Platelets.* J. of Lab. & Clin. med., 20, n. 4, pp. 416-432 (1934).
ROI G. Pediatria, 34, pp. 350-358, aprile (1926).
ZAPPA. *Pathologica*, n. 416, VI, (1926).

IV.

Clinica dermosifilopatica della R. Università di Messina
Direttore: Prof. Mario Monacelli

Sui rapporti tra ormone cortico-surrenale e psoriasi.
(Considerazioni terapeutiche ed etiopatogenetiche).

Dott. Ivan Ciaccio, assistente

In tema di psoriasi, allo stato attuale delle nostre conoscenze, bisogna convenire che — malgrado le esatte nozioni di cui siamo in possesso per quanto ne riguarda la sistemazione clinica ed istopatologica — siamo ben lungi dalla risoluzione dei quesiti che si agitano in campo etiopatogenetico e che di conseguenza il problema terapeutico resta un'incognita, la cui risoluzione ha affaticato ed affatica tutt'oggi il clinico.

Le varie terapie, volta a volta proposte, sulla scorta di nuove concezioni patogenetiche — mentre hanno suscitato inizialmente grande entusiasmo, sottoposte al vaglio di accurate ed obbiettive esperimentazioni cliniche, si sono — in prosieguo di tempo — addimostrate insufficienti ad apportare la guarigione *definitiva*, non preservando dalle recidive che caratterizzano il decorso cronico della psoriasi.

Si comprende quindi che tutte le indagini rivolte ad indagare il meccanismo formativo del processo psoriasico tendessero in ultima analisi a risolverne il quesito terapeutico.

I risultati avuti però possono dirsi tutt'altro che brillanti inquantochè le poche nozioni sicuramente acquisite sul momento determinante di tale affezione nessuna luce hanno portato in campo terapeutico.

Intendo riferirmi alla concezione di psoriasi quale malattia ereditaria secondo gli schemi classici di Mendel (Oppenheim, Heiner, Frust, Hecht, Der e Spindler ed altri) in base a cui nella psoriasi evvi una disposizione ereditaria, la quale può rimanere allo stato di latenza per tutta la vita se non intervengono dei cofattori determinanti, identificabili con i vari momenti etiologici invocati dai vari AA. nel terminismo della psoriasi (turbe endocrine, metaboliche, agenti infettivi ecc.).

A questa teoria si riallacciano le ipotesi di Köbner e Samberger. Köbner per il primo prospettò una particolare labilità ereditaria e latente della cute dei psoriasici per cui tali soggetti reagirebbero a qualsiasi stimolo meccanico o microbico con la formazione di un tipico elemento psoriasico. Questa concezione di Köbner venne più tardi ripresa ed ampliata dal Samberger con la sua teoria della « *diatesi paracheratosica* » che pone a base della psoriasi il fattore costituzionale inteso come una *meiopragia della cellula epidermica*, substrato morfologico essenziale di tale affezione.

Secondo Samberger la cute del psoriasico è caratterizzata da una minore vitalità funzionale delle cellule epidermiche nel corso del processo di corneificazione, processo che in condizioni di vita normali non sarebbe deviato dalla norma ma che di contro, con l'entrata in gioco di fattori abnormi, verrebbe deviato nel senso della « paracheratosi ». Oltre a ciò Samberger ammette una

diminuita funzione pigmentogena, quest'ultima non costante, con che verrebbero spiegate le formazioni di leucodermi nella psoriasi.

Ma — come già dissi sopra — queste brillanti teorie non risolvono i quesiti terapeutici, malgrado che Samberger metta in relazione questa « *diatesi parachetosica* » con disfunzioni timiche, ammettendo in via ipotetica una particolare azione del timo sulla vitalità cutanea ed in particolare nel processo di corneificazione: « *interazione timica — cutanea però a tutt'oggi non dimostrata* » — come fa notare giustamente Bertaccini — all'infuori dei dati per altro unici nella letteratura di Hartmann e Voigt. Questi AA. avrebbero visto che in animali cui si era asportato in toto il timo si notava una diminuita capacità di resistenza cutanea nei riguardi di vari agenti infettivi.

Però i tentativi terapeutici, basati su tale teoria (irradiazione del timo, opoterapia timica) non hanno dato risultati costanti: ed altrettanto può dirsi dei tentativi terapeutici a base di estratti endocrini varî (tiroide, ipofisi, ovaie, estratti pluriglandolari, ecc.).

Son qui da ricordare le varie teorie allergiche ed infettive della psoriasi (Jausion, Nobl., Sellei, ed altri): queste ipotesi sono però accettate solo da pochi, malgrado gl'interessanti risultati di Jausion. Questi considera la psoriasi come l'espressione clinica di una sensibilizzazione specifica ai più svariati agenti parassitari quali miceti, cocchi, batteri: Jausion a sostegno della sua ipotesi apporta i risultati positivi di intradermoreazioni a mezzo di micotossine e di buoni risultati terapeutici ottenuti a mezzo di micovaccini (clasine di Jausion). Però la maggior parte degli AA. nega un agente parassitario mettendo invece a base del processo psoriasico una disfunzione endocrina (Spillmann, Radaeli, Leszczjnski, Richter, Stümpke ed altri), disfunzione intesa come fattore etiologico essenziale senza che però se ne possa precisare l'importanza (Spillmann ed allievi).

Non starò qui a soffermarmi su tutte le teorie patogenetiche (turbe del ricambio, diatesi e meiopragie varie ecc.) invocate a spiegazione della psoriasi e relative applicazioni terapeutiche; passerò invece in rassegna alcune teorie moderne, che apportano nuovi dati patogenetici e terapeutici al problema in esame.

Mi riferisco con ciò alle teorie di Van Kerckhoff, Zorn, Schamberg, Grütz e Bürger, Pulay e di Grüneberg, teorie che hanno aperto nuovi e promettenti orizzonti terapeutici.

Zorn considera la psoriasi come una malattia sistemica del connettivo, già tarato nella sua struttura embrionale (predisposizione? ereditarietà?): il connettivo (cutaneo, articolare) in dipendenza del sistema nervoso vegetativo presiede allo scambio colloido-chimico degli ioni, regola le varie attività endocrino-enzimatiche e con lo spostamento dei vari ioni produce le reazioni visibili. Istologicamente il quadro della psoriasi ripete le particolarità della flogosi allergiche intese nel senso di Rössle, a somiglianza di quanto oggi si ammette per i processi articolari (Klinge, Rondoni, Chini).

In sintesi la psoriasi altro non sarebbe che la risposta istiogena a stimoli endogeni ed esogeni di un organismo predisposto in cui intervengono delle turbe fisico-chimiche dei vari colloidi organici.

Van Kerckhoff ammette che la meiopragia epiteliale degli psoriasici (paracheratosi) sia in dipendenza di un « deficit » dei processi ossidativi cutanei a cui sarebbe anche da riportarsi la forte diminuzione di pigmento nelle chiazze psoriasiche.

Questa teoria trova una riprova nei seguenti dati:

1) L'insorgenza di manifestazioni psoriasiche è inibita o per lo meno difficoltata nelle zone cutanee in cui si provoca un'iperpigmentazione (R. U. V., bagni di sole).

A tal proposito Levi prospetta l'ipotesi che l'iperpigmentazione indotta dell'elioterapia agisca riportando in limiti normali la concentrazione idrogenionica cutanea, spostata negli psoriasici in senso acidosico e stimolando quindi i processi ossidativi e le funzioni pigmentogene endocellulari, alterati nella psoriasi.

2) La favorevole influenza terapeutica di sostanze ad uso locale quali la Crisarobina e la Cignolina, il cui meccanismo d'azione è da ricercarsi in un'attivazione diretta dei processi ossidativi per apporto di ossigeno.

3) I buoni risultati curativi ottenuti con il biossido di manganese colloidale (Psorimangan) con cui si avrebbe nella cute un'attivazione dei processi ossidativi respiratori ed un aumento del residuo organico.

Questa terapia proposta dal Van Kerckhoff e da Pautrier e Laumonier ha dato buoni risultati ad Ambrogio, Freund e Ravalico, Midana, Margarot, Gewalt, Bettmann, Jadassohn, Richter ed altri).

Schamberg ed allievi (Kolmer, Ringer, Raiziss) ammettono che nella psoriasi entri in gioco una rilevante ritenzione cutanea di azoto cui però contrasterebbe un bilancio generale azotato molto basso, per cui nell'organismo si avrebbe una « fame d'azoto »: l'azoto ritenuto nella cute servirebbe quale materiale plastico delle proteine epidermiche.

In base a ciò la scuola di Schamberg avrebbe visto che con un diminuito apporto di N. (dieta ipoazotata di Schamberg) si può ottenere l'imbianchimento delle lesioni psoriasiche.

E' recente la teoria di Grütz e Bürger che considera la psoriasi come una lipidosi.

Che nei psoriasici vi fosse un alterato metabolismo lipidico era già noto in base a ricerche istochimiche di Unna e Linser, Van Kerckhoff, Sannicandro ed altri i quali avevano dimostrato nelle squamme psoriasiche un notevole accumulo di lipidi e di colesterina; è da ricordare — a tal proposito — che questi reperti istochimici rappresentano per Van Kerckhoff una conferma alla sua teoria, in base alla concezione di Unna secondo cui le sostanze lipidiche mentre da un lato hanno grande importanza nella formazione della melanina, dall'altro stanno a dimostrare una insufficienza dei processi ossidativi.

Discordanti sono invece i numerosi dati riguardanti la lipidemia nella psoriasi (Pulay, Polano, Santoianni, Barbaglia, ed altri).

Grütz e Bürger presero lo spunto per le loro ricerche da un caso descritto da Grütz di psoriasi combinata con un xantoma in cui si avevano combinazioni e forme di passaggio fra i due tipi di elementi. All'esame istologico di elementi psoriasici puri si aveva il reperto di granuli lipidici extracellulari in corrispondenza dei capillari del derma papillare e reticolare, granuli lipidici di cui era possibile seguire la migrazione sino agli strati superficiali. Dal punto di vista ematochimico si avevano alterazioni lipidemiche (iperlipidemia totale, ipercolesterolemia ed iperfosfatidemia e curve da carico alterate). Esperienze successive condotte in numerosi casi di psoriasi ed in soggetti normali di controllo confermavano gli elevati valori rispetto alla norma di queste varie frazioni lipidiche.

Nel rapporto dei singoli componenti lipidici non vi era alcuna deviazione dalla norma come già risultava da precedenti ricerche di Schreiner e Bilger.

Di contro la prova di carico secondo Bürger denunziava dei risultati apparentemente paradossali in quantochè l'aumento delle singole frazioni lipidiche era inferiore rispetto al normale.

Quest'ultimo dato sarebbe la riprova — secondo Bürger e Grütz — di un disturbo nella regolazione del ricambio lipidico, riportabile al fatto che la maggiore captazione tissurale (cute, intestino) dei lipidi negli psoriasici ritarderebbe l'assorbimento intestinale di queste sostanze, risultandone in ultima analisi una curva da carico quasi « *a plateau* ».

In base a ciò i due AA. propongono una terapia dietetica con limitazione quasi assoluta dei grassi, di cui vengono concessi solo venti grammi al giorno (essendo compreso in questo quantitativo anche i grassi necessarî per l'allestimento ed il condimento di vivande). I benefici di tale cura si risentirebbero già dopo 15-20 giorni e la regressione del processo inizierebbe verso il 40° giorno: la guarigione si avrebbe in un periodo variabile tra i 3 e gli 8 mesi.

Grütz e Bürger pensano che i successi ottenuti da Schamberg ed allievi con la dieta ipoazotata siano dovuti allo scarso quantitativo di grassi in essa contenuti. Così anche le migliorìe ottenute con l'arsenico e con estratti endocrini si potrebbero spiegare con modificazione apportate sul ricambio lipidico.

Lo stesso Grütz però fa notare che i risultati favorevoli ottenuti con la dieta povera di grassi, permangono fin quando gli infermi non ripristinano la loro alimentazione abituale, nel qual caso i benefici ottenuti scompaiono, recidivando più o meno rapidamente le manifestazioni psoriasiche. Inoltre la dieta di Grütz e Bürger è piuttosto di difficile applicazione pratica sia per la limitazione piuttosto protratta cui gl'infermi debbono sottostare sia perchè tale regime dietetico non può essere applicato altro che in grandi istituti, ad *hoc* attrezzati.

I risultati di Grütz e Bürger non furono però accettati incondizionatamente e numerosi AA. si occuparono dell'argomento.

Marquardt riferisce di avere ottenuto nei psoriasici valori lipidemici normali, conservazione dei normali reciproci rapporti tra le varie frazioni lipidiche dopo prova di carico e contenuto lipidico della cute malata inferiore a quella sana.

Istologicamente ricchezza in lipidi e colesterina nelle zone di paracheratosi.

Egli pensa che questa ricchezza in liquidi del corneo sia l'effetto e non la causa della psoriasi, avendo ottenuto un reperto analogo in caso di verruche piani dove essi sono reperibili esclusivamente nelle zone di paracheratosi.

Schaaf ed Obtulowicz, in ricerce condotte su 17 psoriasici e 21 soggetti sani non hanno trovato differenze nel tasso delle varie frazioni lipidiche tra psoriasici e normali nemmeno dopo prova di carico.

Però questi AA. fanno notare come anche nei soggetti normali, specie per quanto riguarda funzionalità epatica possono aversi deviazioni dalla curva fisiologica per differente concentrazione delle singole frazioni lipidiche.

Sartory, Huffschmitt e Bueni trovano aumento di tutte le frazioni lipidiche del siero, però fanno notare che vi è un tasso limite che non può essere superato con le prove di carico.

Tali AA. pensano che in seguito a combustioni incomplete l'eliminazione patologica dei lipidi sia diretta verso la periferia.

Huffschmitt e Mayer riscontrano negli psoriasici aumento di acidi grassi, lipoidi e dell'insaponificabile mentre il colesterolo è normale.

Versari in ricerche condotte su 5 psoriasici trova notevole aumento degli acidi totali e del colesterolo ematico mentre il fosforo lipoideo era aumentato solo in un caso e conferma per la prova di carico i risultati di Grütz e Bürger.

Sottoponendo questi pazienti alla dieta povera di grassi per vari mesi l'A. non ha ottenuto buoni risultati.

Egli — a differenza di quanto dicono Grütz e Bürger — ebbe a lamentare nei suoi infermi in corso di trattamento dietetico, disturbi di vario genere (astenia, vertigini).

A proposito della dieta Versari fa notare che la sua povertà in grassi è relativa « *poichè non sappiamo con precisione in quale proporzione possa avvenire dagli idrati di carbonio e dalle proteine una trasformazione in grassi* ».

Inoltre fa notare come in tali soggetti noi presupponiamo un'integrità epatica in base ai dati clinici, mentre non c'è dato di sapere se in questi soggetti esista una lesione epatica anche minima che possa influenzare le curve lipidemiche: lo stesso può dirsi per eventuali turbe endocrine.

Versari conclude dicendo che è troppo semplicista l'ipotesi patogenetica di un alterato ricambio lipidico che potrebbe essere l'effetto e non la causa della malattia.

Gallego Burin trova nella psoriasi un'iperlipidemia e ottiene con l'applicazione della cura dietetica una temporanea migliorìa.

Bommer — in sede di discussione al Congresso dei Dermatologi Tedeschi nel 1934 — prospettava che uno dei pericoli della dieta di Grütz e Bürger risiedesse in un insufficiente apporto di vitamine liposolubili e riferiva di un medico affetto da psoriasi e sottoposto alla suddetta dieta in cui si erano manifestati segni di intolleranza (astenìa, eccitabilità, tensione nervosa, ecc.) che indussero a sospendere tale trattamento. Inoltre tale A. sosteneva la tesi che la terapia dietetica rappresentasse un trattamento troppo unilaterale, ammettendo egli — sulla scorta delle ricerche della scuola di Ricker — che le turbe del ricambio lipidico insorgono sempre sul terreno di un insufficiente ricambio legato a turbe circolatorie, risultandone in definitiva una alterazione nei meccanismi respiratori di alcuni tessuti (cute, fegato).

Miescher, Urbach e Goldschlag, al congresso di Budapest, obbiettavano a Grütz che pur riconoscendo l'attività terapeutica della dieta priva di grassi non potevano (sulla scorta dei risultati personali e di allievi — Schaaf ed Obtulowicz, Lenartowicz ed Anieisenovna, Bernahardt e Zalewski) — considerare la psoriasi come una lipidosi.

Di recente Rabelo, in un suo lavoro sulle lipidosi, pensa che accanto alle vere lipidosi cutanee (xantomi, ecc.) siano da collocarsi delle affezioni cutanee la cui insorgenza è favorita da turbe lipidogeniche e da un terreno sensibilizzato non solo verso sostanze lipoidee, ma anche verso microorganismi il cui sviluppo sarebbe favorito dal turbato metabolismo lipidico.

In questo gruppo egli colloca anche la psoriasi considerandola come una anomalìa plasmatico-germinale, che si risolve in una diatesi paracheratosica favorita in ciò dalle turbe lipidogeniche.

Alcuni AA. hanno prospettato anche rapporti tra psoriasi e vitamine. Così Comel considera tale dermatosi come una forma paravitaminosica in cui il fattore vitaminico viene considerato come un coofattore.

Jersild e Moltke avrebbero ottenuto buoni risultati con somministrazione di preparati polivitaminici.

Marchionnini e Patel hanno riscontrato un tasso di vitamina A nel sangue di psoriasici inferiore al normale: una terapia con vitamina A non ha dato buoni risultati, ciò che conferma la loro ipotesi che l'ipovitaminismo è secondario al processo cutaneo.

Neanche Moncorps avrebbe ottenuto alcun risultato con la somministrazione di vitamina H (1).

Volpe invece avrebbe ottenuto buoni risultati con la vitamina C.

Anche Ferrari vanta buoni risultati nella terapia della psoriasi associando ai preparati ormonici delle vitamine (A, B e D) le quali agirebbero specificamente attivando i processi ossido-riduttivi.

Ferrari prospetta come ipotesi patogenetica che nella psoriasi ci troveremmo di fronte ad una turba disendocrinodisvitaminosica, intesa nel senso di « *una incapacità congenita od acquisita di natura endocrina complessa ad utilizzare od elaborare le vitamine o provitamine alimentari con riflessi finali sulle condizioni della corneificazione cutanea* ».

Anche Pulay si avvicina in certo qual modo a questo modo di vedere. In sintesi la sua concezione può così schematizzarsi:

1) La psoriasi è una dermatosi ereditaria — costituzionale, la cui caratteristica essenziale, è data dalla « diatesi paracheratosica ». La paracheratosi rappresenta una turba funzionale del normale processo di corneificazione, per cui si ha persistenza di nuclei cellulari, assenza di cheratojalina con marcata formazione di cheratina. Tale alterazione d'indole morfologica trova la sua espressione chimica in un deficit di aminoacidi, specie di « *tirosina* » (principio chimico della cheratina) essendo il ciclo chimico del normale processo di corneificazione contrassegnato dalla trasformazione di nucleo-proteidi nucleari in aminoacidi i quali per successiva trasformazione in glicogeno danno origine alla cheratojalina.

2) La mancanza di tirosina porta di conseguenza una turba dei normali processi ossido-riduttivi cutanei.

3) Una ipofunzione ossidativa rilevabile con una diminuzione o mancanza della reazione dinamico-specifica delle proteine.

È infatti dimostrato come l'apporto di proteine alimentari provochi un aumento del quoziente respiratorio (Kesiner, Plaut ed altri); aumento di ossigeno condizionato alla presenza di aminoacidi, originati dalla riduzione delle proteine. Inoltre è acquisito come la reazione dinamico specifica delle proteine sia correlata con l'ormone del lobo anteriore dell'ipofisi, la cui insufficienza si riflette inoltre sia sul quadro protidico generale con iperprotidemia ed alterazione del rapporto albumina/globulina (disproteinismo di Pulay) sia sul sistema vasale periferico sotto la forma di ipotonia capillare, la quale — secondo Unna — rappresenterebbe uno dei sintomi cardinali della psoriasi.

4) Alterazione della melanogesi, da riportarsi alle turbe dei processi ossidativi.

5) Turbe del metabolismo lipidico rilevabili sia istologicamente (accumulo di lipidi negli elementi psoriasici) sia chimicamente (ipercolesterolemia). Tali reperti istologici parlano in favore di una turba ossidativa sfociante nella mancanza di pigmento nella psoriasi; l'aumento del colesterolo ematico

---

(1) Può essere di un certo interesse ricordare che la vitamina H abbasserebbe il tasso di colesterina (Milbradt).

è da considerarsi come secondario a turbe ormoniche (preipofisarie-genitali-cortico surrenali).

6) Intervento di un fattore distrofico alimentare da individuarsi in una carenza del fattore B, disvitaminosi che si accompagna a turbe del metabolismo lipidico e respiratorio.

A sostegno di questa sua tesi Pulay invoca le somiglianze fra psoriasi e seborrea, i cui confini sono malamente delineati: ora era stato dimostrato che la seborrea è un sintomo della disproteinosi (Pulay), mentre più di recente Szent Györgyi considera la seborrea come dovuta alla deficienza di un fattore H, originata dalla decomposizione proteica intestinale, ciò che sarebbe a conferma delle idee di Pulay sui rapporti tra seborrea e disproteinosi.

In base a ciò Pulay conclude che la diatesi paracheratosica rappresenti il sintomo cutaneo della disproteinosi, fattore endogeno essenziale: l'entrata in gioco di un fattore esogeno, quale una disvitaminosi, può provocare o la psoriasi (carenza del fattore B) o la seborrea (carenza del fattore H) (1).

Per quanto riguarda la terapia Pulay consiglia:

a) un regime povero in grassi per combattere l'iperprotidemia e l'ipercolesterolemia;

b) una terapia ormonica a base di estratti antipofisari: l'ormone cortico-surrenale è anche consigliabile sia per combattere la colesterolemia sia come coadiuvante della terapia ipofisaria sia infine per normalizzare l'azione dinamico-specifica delle proteine;

c) somministrazione di vitamina B.

Solo l'applicazione terapeutica di questa terapia plurimedicamentosa può dare la guarigione della psoriasi: Pulay vanta su 850 casi di psoriasi il 75 % di guarigione. Egli però aggiunge che un effetto terapeutico duraturo non si può ottenere se non instaurando un « regime a zig-zag » secondo von Noorden, vale a dire applicando di tanto in tanto questa terapia, senza mai sospenderla.

Infine Pulay passa a trattare il problema della guarigione: partendo dal concetto che la cute psoriasica è minorata nel senso di una incapacità ad utilizzare le varie quote proteiche apportate dall'esterno egli inietta un prodotto albuminoideo aspecifico (5 cc. di Caseosan), se nel periodo di due o tre giorni non si ha l'eruzione di nuovi focolai cutanei si inietta una dose maggiore (10 cc.): un psoriasico si può dichiarare guarito allorquando in seguito alla iniezione di parecchie dosi forti non si ha alcuna reazione cutanea. Se di contro l'affezione non è guarita, all'iniezione di Caseosan segue l'eruzione di nuovi focolai.

A tal proposito Pulay ha fatto un'interessantissima osservazione: se nei soggetti in cui il Caseosan provocava insorgenza di nuovi focolai si inietta simultaneamente ad esso della vitamina B non si ha alcuna reazione a tipo psoriasico. In base a che Pulay conclude considerando la psoriasi come una *avitaminosi* da inquadrarsi nelle malattie da *difettosa assimilazione* a punto di partenza ormonico.

Come ben si vede la teoria di Pulay non rappresenta che una sintesi —

---

(1) Ricordo qui come di recente Von Euler e collaboratori (Bioch. Zeit., 1937-4/6) sostengono che la vitamina H sia identificabile come uno dei componenti del complesso vitaminico B.

direi quasi — delle varie concezioni etiopatogenetiche, razionalmente inquadrate secondo le più recenti vedute biologiche. Nella stessa seduta della Società francese di Dermatologia Joltrain, facendo seguito alla comunicazione di Pulay, espone le sue concezioni in argomento. Secondo quest'A. il sangue degli psoriasici è caratterizzato dall'ipercolesterolemia, da turbe colloidali (variazioni dell'indice refrattometrico e del rapporto serine/globuline, aumentato potere di flocculazione in presenza di un colloide positivo come l'idrato di ferro colloidale) ed alterato ricambio dei carboidrati (diminuzione del quoziente respiratorio dopo carico di glucosio): perciò Joltrain ammette che a base del terreno psoriasico stia una disendocrinia ed una turba dei processi ossido-riduttivi. A conforto di questa sua concezione egli apporta i risultati terapeutici ottenuti con i lisati di organi endocrini secondo Kasakof: chimicamente questi lisati sono composti di aminoacidi, polipeptidi, e dicetopiperazine e sono privi di ormoni termostabili. Essi risultano di un miscuglio di ipofisi anteriore, testicolo, prostata, fegato, corteccia surrenale, paratiroide e milza.

Il loro meccanismo d'azione terapeutico sarebbe simile a quello dello choc proteinico e si esplicherebbe attraverso un'esaltazione dei processi anabolici ed ossidativi (maggiore fissazione di glucosio da parte degli eritrociti e di conseguenza maggiore apporto all'organo cutaneo), un'iperattività del S. R. I., una maggiore dispersione delle varie fasi colloidali ematiche, un aumentato tono del sistema nervoso vegetativo. La cura consiste in un ciclo di 20 iniezioni intramuscolari a giorni alterni, terapia questa che ha dato ottimi risultati a Joltrain e Kasakof.

E veniamo infine a trattare della teoria di Grüneberg sui rapporti tra corteccia surrenale e psoriasi.

Lo spunto a questa teoria venne dato dalle ricerche chimico-analitiche dell'A. sul metabolismo dello solfo cutaneo: infatti dalle prime ricerche di Grüneberg (1933) risultava che sia sulle squame paracheratosiche sia in genere nella cute di psoriasici il tenore in S cutaneo fosse più elevato che nel normale.

Grüneberg allora sulla scorta delle concezioni della scuola francese (Loeper e coll.) — in base a cui la regolazione del ricambio dello S spetta alla corteccia surrenale — prospetta l'ipotesi che l'aumento dello S cutaneo nei psoriasici sia dovuta ad una disfunzione della corteccia surrenale.

Infatti secondo Loeper ed allievi il metabolismo dello S è regolato dalle ghiandole surrenali e dal fegato, di guisa che insufficienze o malattie di questi organi provocano una elevazione del tasso di S neutro in tutto l'organismo; alla corteccia surrenale sarebbe devoluto per eccellenza la funzione tiopexica (Lurie, Audo, Kubo). Inoltre la scuola di Loeper avrebbe constatato che l'estirpazione delle surrenali provoca nella cute un aumento dello S. di circa il 25 %.

A sostegno dei rapporti tra disfunzioni corticale e psoriasi Grüneberg apporta anche il risultato di esami interferometrici da lui compiuti in 90 psoriasici in collaborazione con Vadel: da queste analisi risulterebbero dei valori interferometrici piuttosto bassi per la porzione corticale del surrene mentre i valori per l'organo *in toto* sarebbero piuttosto alti.

Risultati consimili avrebbero ottenuto Richter e Sauck.

Vadel comunicava poi, al 17° Congresso dei dermatologi tedeschi, che il

quadro interferometrico della psoriasi è caratterizzato da una elevazione dei valori di demolizione del lobo posteriore dell'ipofisi e da un abbassamento di tali valori per la corteccia surrenale, cui contrasta una elevazione di tali valori per l'organo *in toto*.

In tema di rapporti tra surrenali e psoriasi Pulvermacher ricorda come Jensen in un caso di eritrodermia psoriasica universale abbia trovato, al tavolo anatomico, distruzione completa di tutte e due le surrenali.

E del resto lo stesso Van Kerckhoff prospettava l'ipotesi che nella genesi del decorso cronico della psoriasi intervenisse un'insufficienza relativa delle surrenali: insufficienza però sempre secondaria alle turbe cutanee.

Dalla somma di questa osservazione e sulla scorta dei propri risultati Grüneberg è portato a prospettarsi quale ipotesi di lavoro l'influenza di una eventuale disfunzione cortico-surrenale nella genesi della psoriasi.

E tale concezione acquistava maggiore importanza, in vista sia dei numerosi addentellati fra surrenali ed organismo nel caso dei più svariati processi generali (infezioni, intossicazioni, ustioni, gravidanza, ecc.), sia delle interazioni ormonali con altre ghiandole endocrine (tiroide, lobo anteriore dell'ipofisi, ecc.), ponendo mente al fatto che queste ghiandole posseggono dei principi stimolanti corticotropi sia perchè alla luce di questa teoria troverebbero spiegazione i buoni risultati ottenuti con la dieta di Grütz dati i rapporti tra corteccia surrenale e metabolismo lipidico.

Però Grüneberg insiste sul fatto che nella genesi della psoriasi non bisogna dimenticare che oltre al momento endocrino *una minorata funzionabilità cutanea rappresenta un fattore essenziale.*

A conferma della sua tesi l'A. apporta i buoni risultati terapeutici avuti in numerose forme di psoriasi con estratti corticali.

Grüneberg si servì per i suoi esperimenti di un preparato tedesco (cortidyn della ditta Promonta) quasi totalmente privo di adrenalina, istamina e colina e contenente gr. 50 di sostanza corticale fresca per ogni cc.; tale preparato veniva introdotto per via intramuscolare e qualche volta anche per via endovenosa, senza che ciò desse luogo ad incidenti spiacevoli.

Come schema generale di cura l'A. inizia con dosi di uno o due cc. *pro die* salendo progressivamente sino a 5-6 cc.: tale trattamento va continuato per parecchie settimane.

Le iniezioni venivano fatte quotidianamente o a giorni alterni: in molti casi veniva associato un blando trattamento locale a base di vaselina borica o di eucerina ed in qualche caso anche irradiazioni ultraviolette.

Riguardo all'efficacia del trattamento Grüneberg riferisce che circa l'80 % dei casi da lui trattati reagì favorevolmente alla terapia con ormone corticale: nel rimanente dei casi si ebbe solo una lievissima miglioria. È da rilevare che a differenza di altri trattamenti tale terapia non diede in nessun caso luogo ad un peggioramento.

Inoltre fatto questo, degno di particolare menzione, è il benefico influsso esercitato dalla cortico terapia in casi gravi di psoriasi diffusa con complicazioni articolari, ribelli a qualsiasi terapia.

I più ostinati, nei riguardi di questa terapia, erano i casi di psoriasi punctata in cui la regressione iniziava solo dopo 15-20 giorni di cura e lo stesso può dirsi per le forme di psoriasi figurata.

In tesi generale i focolai più vecchi e più estesi regredivano più rapida-

mente. La miglioria delle manifestazioni cutanee iniziava con una regressione delle squame, un *appiattimento* della zona centrale ed una minore infiltrazione delle manifestazioni cutanee con *imbianchimento* finale e tutto ciò era evidente dopo 10-15 giorni di cura: in genere la risoluzione iniziava nelle zone centrali, procedendo in senso centrifugo e con la permanenza di un lieve alone periferico eritemato-squamoso.

Da notare inoltre che gli effetti terapeutici più rapidi si avevano su focolai psoriasici localizzati in zone fortemente pigmentate.

Per quanto riguarda il problema delle *recidive* Grüneberg rileva che molti dei suoi pazienti rimasero esenti da recidive per un periodo di tempo più lungo del solito mentre in altri — forse la maggior parte — esse si ripresentavano dopo il solito periodo di latenza.

Dato i buoni risultati ottenuti con l'ormone corticale Grüneberg intraprese delle esperienze a mezzo di acido ascorbico (« Cebion » Merck) però senza alcun risultato: in base a questi risultati egli conclude che l'azione della corteccia surrenale nella psoriasi non è per nulla dovuta alla componente vitaminica.

Riguardo alla valutazione dei suoi risultati Grüneberg pensa che la terapia con ormone corticale possa considerarsi una *terapia di sostituzione* e che vada usata quale sussidio ad altri mezzi terapeutici locali; inoltre fa rilevare come tale trattamento sia costoso, anche perchè l'efficacia terapeutica è subordinata alla durata ed al forte dosaggio di tali preparati.

Il problema del forte costo non avrebbe tanto peso se noi potessimo metterci al riparo delle recidive così da considerare la guarigione come reale e duratura, e perciò Grüneberg conclude di riservare tale terapia per le forme più ostinate e ribelli, sopratutto per le forme artropatiche.

In sede di discussione alla comunicazione di Grüneberg al Congresso dei dermatologi tedeschi, mentre Vadel diceva di avere avuto discreti risultati col Cortydin nella cura della psoriasi, Zurhelle comunicava come in una donna di 46 anni, in menopausa, con una psoriasi diffusa — datante da 8 anni — con artropatie, il trattamento con Cortydin avesse determinato un peggioramento e delle manifestazioni cutanee (sin quasi ad assumere un aspetto eritrodermico universale) e delle manifestazioni articolari, mentre si era avuta una notevole miglioria con una cura prolungata a base di Prolan e di Menfoormon.

Kissmeyer, Chron e Jacobsen — al Congresso di Budapest — comunicavano i risultati da loro ottenuti in 28 psoriasici con estratti di corteccia surrenale, preparati secondo Swingle e Pfiffner.

Dalle loro esperienze risultava che nelle forme acute a piccole chiazze in individui giovani si ottenevano i migliori risultati, mentre nelle forme a grandi chiazze, localizzate, figurate e datanti da parecchio tempo la terapia cortico-surrenale non aveva dimostrato alcun effetto: risultati questi differenti — in linea di massima — da quelli di Grüneberg.

Gli AA. avrebbero ottenuto guarigione del 30 % dei casi, una miglioria transitoria nel 25 % dei casi e nessun effetto nel 45 %.

A ciò Grüneberg obbiettava come egli avesse ottenuto uno dei suoi migliori risultati nel caso di un uomo di 55 anni affetto da alcuni decenni da una forma di psoriasi diffusa, ostinata, con complicazioni articolari gravissime, ribelli a qualsiasi trattamento.

In seguito alla cortico-terapia si ebbe una miglioria della forma cutanea

ed una remissione delle forme articolari, tale da permettere la deambulazione del soggetto, ch'era stato costretto in una sedia a rotelle, a causa del grave processo articolare.

Nella stessa discussione Grüneberg — riferendosi alla comunicazione di Zurhelle — faceva notare come la terapia corticale andasse usata con cautela nelle donne in menopausa, potendo essa accentuare i disturbi climaterici, dovendosi ammettere una probabile influenza antagonista tra ovaia e corteccia surrenale.

Inoltre faceva notare come una ipofunzione ovarica potesse stare a base di processi morbosi a carico delle articolazioni: a tutto ciò ne consegue che nel caso di Zurhelle l'alterazione ovarica costituiva una situazione ostacolante la terapia corticale.

Riehl jr. di recente, comunicava di avere ottenuto dei buoni risultati in numerosi casi di psoriasi, dei quali alcuni con complicazioni articolari.

Anche Ferrari e Pulay avrebbero ottenuti buoni risultati con la corticoterapia.

In un recente articolo sull' « Archiv für Dermatologie » Grüneberg rendeva noti i buoni effetti terapeutici, ottenuti in 30 casi di psoriasi con l'ormone corticotropo dell'ipofisi anteriore, paragonabile se non addirittura superiore — nella sua azione terapeutica — all'ormone cortico-surrenale: da notare che gli ormoni anteipofisarii ed i preparati gonadotropi estratti dalle urine, non avevano alcun effetto.

L'A. fa rilevare come la psoriasi sia in rapporto con i vari cicli sessuali della donna (Weber): infatti risulta da numerose osservazioni come la gravidanza migliori o addirittura guarisca la psoriasi (Grüneberg, Spillmann, Leszczynski, Levy, Frankel).

Tutto ciò è spiegabile in base alle interazioni tra corteccia surrenale e ghiandole endocrine sessuali (ipofisi anteriore e ghiandole genitali). Infatti nella gravidanza si ha un'ipertrofia della corteccia surrenale, paragonabile a quella ottenibile con l'iniezione di ormone corticotropo preipofisario. Anselmino avrebbe infatti dimostrato la presenza dell'ormone corticotropo nel sangue e nelle urine delle gravide.

Inoltre Grüneberg osserva come la follicolina potenzii l'azione terapeutica della corteccia surrenale sia nell'uomo che nella donna: infatti la psoriasi in soggetti in menopausa o dopo castrazione artificiale sarebbe favorevolmente influenzata dalla somministrazione di sola follicolina, alla cui mancanza sarebbe imputabile la nefasta influenza della menopausa sul decorso della psoriasi.

⁂

L'interesse che ogni nuovo sussidio terapeutico suscita nel campo della psoriasi mi ha indotto a sperimentare la terapia cortico-surrenale secondo Grüneberg.

Le mie ricerche sono state condotte su 10 soggetti, affetti da forme cliniche diverse di psoriasi, in vario stadio di evoluzione: soggetti di età e sesso differenti.

Questi casi vennero seguiti per diverso tempo (da 3 mesi e due anni) allo scopo di formarmi un criterio, che desse un certo affidamento sull'efficacia della nuova terapia.

Per i miei esperimenti ho usato l'*Endocorticalina* dell'Istituto Sierotera-

pico Milanese, che qui sentitamente ringrazio, per la liberalità con cui ha messo a mia disposizione il quantitativo di prodotto, necessario per le mie esperienze.

Ogni cc. d'Endocorticalina corrisponde a 25 gr. di sostanza corticale: l'iniezione di tale prodotto, completamente priva di adrenalina, non ha mai dato luogo a nessun inconveniente.

Come via d'introduzione ho sempre usato quella intramuscolare: l'iniezione veniva fatta quotidianamente. Non ho mai fatto uso di cura locale, per avere un più esatto criterio di valutazione per quanto riguarda l'efficacia del trattamento.

Come dosi singole iniettavo, aumentando progressivamente, da 1 a 3 cc. del preparato, non essendomi possibile superare tale quantitativo, data la disponibilità relativamente modesta del preparato in esame.

Bisogna perciò tener presente che le mie dosi singole erano di circa 2/3 inferiori a quelle usate da Grüneberg.

Qualche parola infine per quanto riguarda il decorso e l'evoluzione della dermatosi nei casi che reagivano favorevolmente alla terapia corticale.

Anzitutto si notava una minore infiltrazione degli elementi specifici: a ciò seguiva una graduale risoluzione centrale della chiazza, consistente in una prima fase desquamativa, periodo in cui il centro della chiazza si presentava nettamente eritematoso, cui seguiva una netta fase d'imbianchimento.

In ultima analisi ne risultava una vasta zona di imbianchimento con un alone periferico eritemato-squamoso, a forma di ferro di cavallo, resistentissimo alla terapia.

Caso I. — L. Rosaria, di anni 21, sposata. Ciclo mestruale regolare. *Psoriasi nummulare* diffusa agli arti, al dorso ed al torace: qualche elemento è localizzato nei quadranti inferiori dell'addome.

La dermatosi sarebbe insorta circa 4 anni fa: venne trattata a varii intervalli con applicazioni locali di pomate senza nessun beneficio. La paziente riferisce che l'estate scorsa notò una lieve miglioria dopo 80 bagni di mare.

Pratica 40 iniezioni di endocorticalina quotidiana (in toto 90 cc. = 2250 gr. di sostanza fresca).

Sin dalla quinta iniezione le chiazze si presentano meno infiltrate e parecchie di esse — specie al dorso e alle braccia — presentano un imbianchimento centrale mentre il resto della chiazza è occupata da un anello eritemato-squamoso.

Con le iniezioni successive il rimanente delle chiazze evolve come sopra ed in qualche zona si nota un accenno a lieve pigmentazione.

Alla fine del ciclo di 40 iniezioni si nota che la maggior parte degli elementi ha subito una evoluzione leucodermica e che solamente qualche chiazzetta isolata conserva un alone eritemato-squamoso semicircolare.

La paziente rivista ad intervalli ancora dopo circa 20 mesi dalla sospensione della cura non ha accusato alcuna recidiva.

Caso II. — B. Carmela, di anni 13, nubile, non mestruata.

Psoriasi guttata diffusa al tronco, all'addome ed agli arti. La dermatosi è insorta da circa 2 mesi. Nessuna cura.

Pratica 32 iniezioni di endocorticalina (in toto 60 cc. = 1500 gr. di sostanza fresca).

Fin dalla 4ª iniezione si apprezza una minore infiltrazione degli elementi: alla 7ª iniezione numerose chiazze del dorso subiscono la trasformazione leucodermica con le modalità già riferite.

Con le successive iniezioni anche gli elementi localizzati nelle altre regioni evolvono nello stesso modo, cosicchè dopo 23 iniezioni si notano al dorso chiazze leucodermiche che sostituiscono le primitive efflorescenze psoriasiche, mentre nelle altre regioni permangono

numerose chiazze leucodermiche con alone periferico eritemato-squamoso, il quale con le successive iniezioni va diminuendo sino a scomparire quasi completamente alla fine della cura.

Rivista la paziente dopo un paio di mesi si notava una completa evoluzione leucodermica di tutti gli elementi.

Dopo circa 5 mesi la paziente si ripresentava a me accusando una modesta ripresa delle manifestazioni psoriasiche: infatti si notavano pochi elementi sparsi agli arti ed all'addome.

Riprende la cura con endocorticalina: sin dalle prime iniezioni gli elementi cominciano ad appiattirsi ed a imbianchire. Dopo la 6ª iniezione le lesioni erano quasi guarite, permanendo solo qualche raro elemento; la p. accusa la comparsa delle mestruazioni. Si sospende la cura: dopo circa 10 giorni rivedo la paziente e noto come gli elementi residui abbiano subito una completa evoluzione leucodermica.

Rivedo la paziente a diversi intervalli e dopo 10 mesi dalla sospensione della cura non si è avuta alcuna recidiva.

Caso III. — N. Placido, di anni 31, sposato.

Psoriasi volgare diffusa in soggetto seborroico.

La dermatosi insorta circa 3 anni fa venne trattata con applicazioni locali a varie riprese senza alcun risultato.

Piccole chiazze di grandezza variabile localizzate agli arti superiori, alla testa, torace, addome, dorso, natiche e coscie.

Alla superficie estensoria degli arti inferiori si notano delle chiazze di varia grandezza (da quella di una moneta di 2 lire a quella circa di un palmo della mano di un bambino).

Subbiettivamente accusa prurito piuttosto intenso.

Pratica 70 iniezioni di endocorticalina (120 cc. = 3000 gr. di sostanza fresca).

Sin dalle prime iniezioni si nota una minore infiltrazione dei varii elementi ed anche il prurito diminuisce fino a scomparire verso la 10ª iniezione.

In complesso dopo la 25ª iniezione si notano un appianamento generale di tutti gli elementi con una certa attenuazione della componente eritematosa. Numerosi elementi del torace, del dorso, delle natiche e delle coscie hanno subito una quasi completa evoluzione leucodermica con persistenza di un anello eritemato-squamoso periferico.

I rimanenti elementi si presentano lievemente eritematosi mentre alla periferia sussiste un anello squisitamente paracheratosico. Le grosse chiazze degli arti inferiori si presentano quasi immodificate. Col proseguire della cura la maggioranza delle chiazze subisce una evoluzione leucodermica mentre le chiazze giganti degli arti inferiori sono impallidite di molto senza però raggiungere completamente la fase leucodermica.

Alla testa persiste qualche rara chiazzetta nettamente eritematosa, leggermente desquamante.

Non mi è stato possibile rivedere in seguito il paziente essendosi questi allontanato da Messina.

Caso IV. — D. Saverio, di anni 55, sposato.

Psoriasi gigante, figurata, diffusa alla regione sacrale, alle natiche ed alla superficie estensoria degli arti, datante da 6 anni.

Numerose cure locali e generali non apportarono alcun beneficio.

Pratica 30 iniezioni di endocorticalina (60 cc. = 1500 gr. di sostanza fresca). Dopo 10 iniezioni si nota una minore infiltrazione; col proseguire della terapia alcuni elementi subiscono la solita evoluzione leucodermica mentre la maggior parte degli elementi rimane stazionaria o quasi.

Il paziente deve interrompere la cura essendosi trasferito in A. O.

Caso V. — D. A. M., di anni 70, vedovo.

Psoriasi gigante figurata: localizzata al dorso, dalla nuca fino alle natiche la dermatosi si estende con chiazze figurate di varia grandezza, rispettando piccole zone di cute sana. Altre localizzazioni: torace, addome, arti e testa.

Pratica 100 iniezioni di endocorticalina in due cicli, con intervallo di circa 8 mesi (in toto 260 cc. di endocorticalina = 6500 gr. di sostanza fresca).

Sin dalle prime iniezioni le chiazze si presentano meno infiltrate: col progredire della

cura si notava una sensibile miglioria. Infatti numerose chiazze andavano risolvendo al centro con persistenza di un cerchio periferico eritemato-squamoso.

Alla fine della cura quasi tutti gli elementi presentavano una risoluzione quasi completa. Non si aveva presenza di leucoderma: invece la cute presentava un aspetto quasi sub-eritrodermico. Persisteva solo qualche chiazzetta figurata al dorso, che scomparve con l'applicazione locale di pomate. A distanza di circa 6 mesi rivedo l'ammalato che non presenta alcuna recidiva.

Caso VI. — S. Santina, di anni 10.

Psoriasi figurata alle gambe: al dorso ed al torace chiazzette nummulari. La dermatosi è insorta da circa 4 mesi: applicò delle pomate senza risentirne alcun beneficio.

Pratica 14 iniezioni di endocorticalina (32 cc. = 800 gr. di sostanza fresca).

Fin dalla 5ª iniezione si apprezza che gli elementi localizzati al dorso ed al torace si sono appianati, residuando solo alla periferia un esile alone periferico eritemato-squamoso.

Alle gambe le chiazze si presentano appianate ed impallidite.

Col proseguire della cura si ha una evoluzione leucodermica dei varii elementi.

La paziente a distanza di sei mesi dalla sospensione della cura non presenta recidive.

Caso VII. — B. Pietro, di anni 16.

Psoriasi localizzata ai gomiti ed alle ginocchia sotto forma di elementi anulari di varia grandezza.

La forma si è iniziata circa 4 anni fa. Nessun beneficio con cure locali e generali.

Pratica 15 iniezioni di endocorticalina (34 cc. = 850 gr. di sostanza fresca).

Alla 7ª iniezione si apprezza una quasi completa regressione degli elementi (leucoderma). Gli elementi residui si presentano più pallidi e meno infiltrati: proseguendo la cura anch'essi regrediscono completamente.

A distanza di 3 mesi la guarigione si mantiene.

Caso VIII. — D. Filippo, di anni 72.

Psoriasi figurata nummulare diffusa agli arti, torace, addome, dorso e natiche.

Forma insorta da circa 7 anni. Qualche sporadico tentativo terapeutico locale non ha dato alcun risultato.

Pratica 32 iniezioni di endocorticalina (80 cc. = 2000 gr. di sostanza fresca).

Nessuna miglioria tranne una minore infiltrazione dei varii elementi.

Caso IX. — G. Salvatore, di anni 68.

Psoriasi nummulare diffusa agli arti, al tronco, addome, natiche e testa.

Forma insorta da circa 8 anni, mai nessuna cura.

Pratica 25 iniezioni di endocorticalina (66 cc. = 1650 gr. di sostanza fresca).

Nessuna miglioria tranne un lieve accenno di risoluzione centrale negli elementi della testa.

Caso X. — D. Carmelo, di anni 49.

Psoriasi volgare diffusa agli arti, dorso, torace, addome e natiche.

Forma insorta 10 anni fa. Svariate cure locali diedero per il passato luogo a transitoria miglioria.

Pratica 12 iniezioni di endocorticalina (22 cc. = 550 gr. di sostanza fresca). Nessuna miglioria tranne una minore infiltrazione di numerosi elementi.

Esaminando i risultati terapeutici da me ottenuti possiamo anzitutto ammettere in tesi generale, come la somministrazione di ormone corticosurrenale esplichi spesso un'azione favorevole sul decorso della psoriasi.

Infatti nel 60 % dei casi da me studiati si ebbe la guarigione mentre nel 30 % si ebbe un insucesso e nel rimanente solo una lieve miglioria.

La diffusione del proceso, la sua acuzie o meno non sembrano — a mio parere — avere alcuna influenza nei riguardi della terapia, come sostengono Kissmeyer e coll., i quali chiamano anche in campo — per la buona riuscita della terapia corticale — l'età del paziente a differenza di Grüneberg che ammette invece che tale terapia « *sistematicamente influenza fa-*

vorevolmente il processo psoriasico, benchè spesso tale influsso benefico sia appena accennato ».

Egli infatti sostiene che l'efficacia terapeutica dell'ormone cortico-surrenale non va supervalutata, al punto da farne un toccasana specifico nella psoriasi ma è da considerarsi come un ottimo sussidio terapeutico e che pertanto una appropriata terapia locale non va messa in disparte.

Per quanto riguarda una valutazione ai fini pratici della terapia corticale bisogna tener presente l'alto costo del prodotto: messe da parte però queste riserve, io penso che la terapia cortico-surrenale rappresenti uno dei migliori ritrovati terapeutici nel campo della psoriasi e che perciò essa meriti di entrare nella pratica clinica quotidiana.

Un'altra osservazione che vorrei fare riguarda l'età dei pazienti: nei casi da me esaminati quelli che dimostrarono di risentire della terapia corticale, riguardavano per lo più soggetti giovani tranne un caso in cui trattavasi di un uomo di età avanzata, in cui però non si ebbe una regressione assoluta dei varii focolai psoriasici.

Resta infine da prospettare una valutazione teorica del metodo.

Grüneberg parla di *terapia sostitutiva* ed in ciò io credo si possa concordare completamente: così ragionando si viene implicitamente ad ammettere nel determinismo della psoriasi una disfunzione cortico-surrenale, disfunzione ammissibile in base ad un criterio ex iuvantibus, non avendo noi a disposizione un mezzo di valutazione diretta. L'ammettere una tale disfunzione è suggestivo in quanto — a parer mio — solo così noi possiamo avere un criterio che ci permetta di sintetizzare in un quadro di insieme le varie concezioni sulla genesi del processo psoriasico.

Infatti io credo che alcuni dei meccanismi etiopatogenetici, volta a volta invocati, possano unificarsi e trovare una logica spiegazione nella concezione di Grüneberg, ponendo mente agli addentellati tra disfunzioni cortico-surrenali e modificazioni organismiche.

Infatti, oggi, in seguito ai numerosi contributi apportati alla fisiopatologia della corteccia surrenale, si è addivenuti alla dimostrazione di una particolare sindrome umorale da iposurrenalismo caratterizzata da:

1) alterazioni dell'equilibrio ionico del sangue con ipocloremia, iponatriemia ed iperpotassiemia (Baumann e Kurland, Loeb, Marañon ed allievi, Gualdi ed altri);
2) ipoglicemia;
3) iperazotemia (a carico del N. non proteico);
4) acidosi;
5) ipoglutationemia ed ipocisteinemia.

Oltre a ciò secondo Marañon e coll. nell'insufficienza surrenale vi è una profonda alterazione del metabolismo muscolare con diminuizione del glicogene e della fosfocreatina muscolare, iperlattacidemia, lattaciduria e creatinuria (segno quest'ultimo caratteristico, secondo Brentano) della aumentata glicogenolisi muscolare): alterazioni queste che sarebbe stato verosimile riportare alla deficienza di glucosio, il che comporterebbe un impoverimento delle riserve in glicogene del muscolo; ora si è visto che tali alterazioni sono invece legate direttamente alla deficienza di ormone corticale, fatto questo dimostrato dai buoni effetti ottenuti con la somministrazione di cortina (Thaddea, Collazzo ed altri) mentre il glucosio non avrebbe alcun effetto.

Secondo Marañon l'ormone corticale, col tramite del ricambio minerale,

stabilizza il normale ricambio dei carboidrati, ciò che è anche dimostrato dal fatto che dopo la somministrazione di cloruro di sodio si ha ritorno alla norma della glicemia, del glicogeno muscolare e scomparsa della creatinuria.

E così in tesi generale si ammette che nel determinismo della sindrome umorale iposurrenalica spetti un ruolo importante al turbato equilibrio degli elettroliti: così l'aumento dell'azoto non proteico viene inteso nel senso di una « *iperazotemia cloropenica* » (Gualdi) e l'acidosi come conseguenza dell'alterato rapporto Na/K.

Passando ora ad esaminare alcuni dati riferentisi al bichimismo degli psoriasici vediamo come alcuni di essi, apparentemente disparati tra loro, possano trovare un fondamento, ammettendo a base della psoriasi una insufficienza cortico-surrenale.

Così possiamo spiegarci agevolmente l'acidosi ematica riscontrata da molti AA. nella psoriasi (Flarer, Bertaccini, Cerchiai, Pisacane, Crybowski, Negishi ed Hirosi, ecc.), l'ipoglicemia (Zorn. Buske, Barbaglia ed altri) ed altri reperti consimili.

Un breve cenno a parte merita il biochimismo della cute nella psoriasi specie per quanto riguarda N. res. e creatina: infatti alcuni AA. (Urbach, Santori, Nadel ed altri) avrebbero trovato un accumulo di N. res. nella cute ammalata in casi di psoriasi, con azotemia normale o quasi: ora io penserei che in questi casi il mancato aumento del tasso ematico potrebbe spiegarsi ammettendo una maggior captazione da parte della cute malata del N. circolante.

Per quanto riguarda le altre sostanze i dati della letteratura sono piuttosto sporadici e non tutti conseguiti con tecniche immuni da critiche: è quindi augurabile che il biochinismo ematico e cutaneo nella psoriasi venga ripreso con tecniche più precise, ponendo mente al fatto che alla cute spetta un ruolo affatto particolare nelle eventuali modificazioni biochimiche umorali, visto che essa rappresenta uno degli organi metabolici più attivi.

Ciò premesso vediamo d'inquadrare in modo razionale le varie teorie genetiche della psoriasi: prenderemo in esame per prima la teoria di Van Kerckhoff che pone a base della psoriasi una turba dei processi ossido-riduttivi.

Allo stato attuale delle nostre conoscenze possiamo senz'altro ammettere che i processi ossidoriduttivi endocellulari siano condizionati alla presenza del glutatione, che agirebbe quale catalizzatore: ora è stato dimostrato sperimentalmente che nell'insufficienza cortico-surrenale si ha una diminuizione del glutatione ematico (Houssay, Campanacci ed altri).

Infatti secondo Loeper e coll. la corteccia surrenale utilizzerebbe lo S circolante fissandolo e sintetizzandolo sotto forma di composti sulfidrilici (glutatione e cisteina): ciò che trova una riprova nella insufficienza surrenale in cui si ha ipertiemia e conseguente ipoglutationemia.

Tale funzione di sintesi sulfidrilica è anche dimostrata da Binet e coll. i quali avrebbero visto che la perfusione delle surrenali con sangue citratato, cui si aggiungeva cistina, acido glutaminico, glicocolla porta alla sintesi di glutatione.

Inoltre Martini ammette che il surrene (probabilmente per via ormonica) mantiene alta nei tessuti la proprietà di ridurre la forma ossidata del glutatione, avendo dimostrato in animali surreno-privi la caduta del potenziale di

ossido-riduzione del sangue e dei tessuti ed una ipoglutationemia, fenomeni questi che non si manifestano con iniezione di ormone corticale.

Queste ricerche sono state confermate da G. Radaeli, il quale in cani iposurrenalici, avrebbe riscontrato un rallentamento dei processi ossido-riduttivi della cute.

Da quanto sopra ne deriva che alla corteccia surrenale spetta un ruolo importante nella regolazione dei processi di ossido-riduzione organismici, regolazione che si effettua pel tramite dei complessi sulfidrilici, sulla cui presenza e funzione nella cute a tutto oggi poco o nulla si conosce (Crosti, Castellino, Sannicandro, ed altri).

Sulla scorta di questi dati la teoria di Van Kerckohff trova degli addentellati con l'ipotesi di una disfunzione surrenale.

Passiamo ora ad esaminare la teoria di Grütz e Bürger che considera la psoriasi come una lipidosi.

Abbiamo sopra visto come numerosi AA. abbiano criticato detta concezione, sostenendo che mancano dei dati che ci permettano di classificare la psoriasi come lipidosi.

Si tratterebbe invece — direi quasi — di una « *paralipidosi* ».

Infatti anch'io penso che la psoriasi non vada inquadrata tra le forme di lipidosi cutanee pure poichè non si hanno dati chimici probativi per quanto riguarda un eventuale turba del metabolismo lipidico della cute psoriasica, se si eccettuano i dati di Sannicandro completamente negativi.

I risultati istochimici di Grütz e di Sannicandro sulla presenza di granuli lipidici che dal derma (zone perivasali) proseguono fino agli strati epidermici superficiali sono molto suggestivi richiamando alla mente i reperti ottenuti in varie reticolo-istiocitosi lipidosiche o meno (xantomi, lepra, morbo di Schamberg, ecc.), in cui sono evidenziabili degli scambi emotissurali a mezzo della rete trofo-melanica (Pautrier e coll.).

Però questo non basta a classificare la psoriasi « als Lipoidose » — come vorrebbe Grütz — poichè la ricchezza delle zone paracheratosiche in lipidi potrebbe — a mio parere — interpretarsi come dovuta allo « *smascheramento* » di eventuali complessi lipoproteici come è stato dimostrato dal mio maestro su cute umana in corso di autolisi e da me su cute di ratto in seguito all'azione di agenti chimici lipofanerogeni: e di ciò si avrebbe conferma nei rispettivi reperti chimici ed istochimici di Sannicandro.

Si tratterebbe — io penso — di « lipidi istogeni » non dosabili chimicamente ma rilevabili con esami istochimici.

La presenza dei lipidi sarebbe *conseguenza* e non causa della psoriasi, intervenendo in queste dermatosi delle turbe nei normali processi di autolisi, sfocianti in ultima analisi nella scissione di complessi lipo-proteici: l'iperlipidemia sarebbe a sua volta una manifestazione secondaria a turbe di probabile origine endocrina.

Infatti il metabolismo lipidico è legato alla funzionalità della corteccia surrenale che funzionerebbe da organo regolatore (Landau, Bauer, ed altri). Si ammette oggi che la corteccia surrenale regoli il metabolismo della colesterina: essa fungerebbe da organo di deposito, captandola dal sangue quando è in eccesso e cedendolo all'organismo in caso di bisogno.

Tale funzione di accumulo non è specifica per la corteccia, ma è ad essa deputata in quanto rappresenta un organo di derivazione mesenchimale,

avendo dimostrato gli studi di Kavamura ed allievi che al mesenchima in genere spetti la capacità di immagazzinare e sintetizzare la colesterina.

Anche nei riguardi dei fosfatidi la corteccia avrebbe funzione di accumulo e di scissione, essendosi dimostrata in essa la presenza di una fosfatidasi (C. Ciaccio): infatti la capsulectomia comporterebbe un'iperfosfatidemia intensa (Viale, Baumann ed altri).

La corticale sarebbe in altri termini — direi — la « fucina » in cui i lipidi vengono metabolizzati: inoltre Schmitz e Kühnau avrebbero isolato tra gli altri, dalla corteccia surrenale due principî attivi di cui uno agirebbe abbassando il tasso di colesterina ematica e l'altro quello dei fosfatidi.

Goldzieher, poi avrebbe isolato dalla corteccia surrenale un principio attivo da lui denominato « interrenina » che iniettata dagli animali produrrebbe una spiccata diminuzione (circa il 50 %) della colesterina ematica: diminuzione che corrisponderebbe ad un maggiore immagazzinamento della colesterina nella corteccia (Biede).

Da tutto ciò risulta chiaramente come l'aumento delle frazioni lipidiche possa essere legato ad una disfunzione cortico-surrenale: e ciò viene confermato anche da Riehljr, il quale in soggetti psoriasici con intensa ipercolesterinemia avrebbe ottenuto con iniezioni di ormone corticale abbassamento del tasso di colesterina ematica.

Resta ancora da considerare la teoria di Pulay che ammette nella genesi della psoriasi l'esistenza di un fattore endogeno, il « disproteinismo » legato ad una alterazione del lobo anteriore dell'ipofisi e di un fattore esogeno, una disvitaminosi B.

Ora — secondo me — anche questa teoria può trovare una spiegazione nelle interazioni ormoniche tra lobo anteriore dell'ipofisi e corteccia surrenale (ormone corticotropo di Anselmino, Hoffmann ed Herold) interazioni messe in luce anche dagli esperimenti terapeutici di Grüneberg che avrebbe ottenuto buoni risultati nella psoriasi con iniezioni di ormoni corticotropi.

Per quanto riguarda poi la disvitaminosi B non è qui fuor di luogo ricordare come di recente Hartmann e Lockwood hanno dimostrato sperimentalmente negli animali che l'ormone corticale favorisce l'utilizzazione della vitamina B.

Da quanto son venuto fin qui esponendo mi sembra che risulti chiaramente come l'ammettere una disfunzione cortico-surrenale a base della psoriasi dia una spiegazione sufficiente dei varii problemi che si agitano in questo campo.

Prima di chiudere queste note, voglio ricordare e commentare alcuni dati di fatto emersi dalle mie ricerche: intendo con ciò riferirmi alla guarigione ottenuta nel mio secondo caso ed agli insuccessi da me avuti in alcuni soggetti con la terapia corticale.

Per quanto riguarda il primo punto è da rilevare che trattavasi di una ragazza impubere, in cui durante il periodo della cura si ebbe l'instaurarsi delle mestruazioni e consecutivamente la completa guarigione della dermatosi, che aveva già presentato una recidiva dopo un primo ciclo di « Endocorticalina ».

Su ciò hanno anche di recente richiamato l'attenzione Spillmann, Drouet e Vaile a proposito di un caso di psoriasi generalizzata in una ragazza impubere con note di sindrome adiposo-genitale, nella quale svariati trattamenti non avevano dato che risultati effimeri. Con l'instaurarsi delle mestruazioni

si ebbe un imbianchimento delle lesioni psoriasiche e scomparsa della sindrome adiposo-genitale. Gli AA. pensano che il momento determinante di tale guarigione vada ricercato nel movimento endocrino avvenuto con l'instaurarsi della mestruazione: ed anche per il mio caso sarei propenso ad ammettere un simile meccanismo.

Infatti sappiamo che l'avvento della pubertà è correlato agli stimoli funzionali di alcuni complessi ormonici (tiroide, preipofisi, ghiandole genitali e corteccia surrenale).

Nel nostro caso l'ormone corticale ha svolto — direi quasi — una azione stimolante mettendo in moto il complesso meccanismo endocrino della pubertà.

Per quanto poi riguarda gli insuccessi terapeutici da me ottenuti in alcuni casi io penso che ciò sia imputabile all'età avanzata dei soggetti in esame.

E ciò possiamo spiegarci agevolmente riportandoci alle recenti concezioni in argomento di Bastai e Dogliotti, secondo i quali la senescenza sarebbe in dipendenza di un deficit morfologico-funzionale dei vari organi ed apparati con susseguenti limitazioni d'ordine funzionale e con prevalenza di sindromi a sfondo abiotrofico e degenerativo.

Caratteristica essenziale di tale periodo, sarebbe in conclusione, un deficiente apporto di materiali trofici con conseguente rallentata eliminazione di scorie metaboliche.

Il substrato di questa deviazione del normale ciclo vitale andrebbe ricercato in uno stato *d'involuzione capillare*, inteso come complesso anatomo-funzionale, il quale comporterebbe un mezzo improprio alla vitalità cellulare.

Questa teoria sulla genesi della senescenza si fonda e si completa con il concetto « *d'ipomesenchimosi senile* » di Pende: lo scadimento — vale a dire — del più grande apparato metabolico dell'organismo, il sistema reticolo-istiocitario.

È ovvio come l'entrata in gioco di questi vari fattori comporti delle turbe endocrino-pluriglandolari, metaboliche e fisico-chimiche, tali che una qualsiasi terapia sostitutiva non è in grado di apportare una reintegrazione funzionale.

A conclusione di tutto quanto sono venuto esponendo io credo che l'ammettere una disfunzione cortico-surrenale nella psoriasi mentre da un lato ci è d'ausilio nella spiegazione di alcune questioni concernenti il meccanismo formativo della dermatosi non deve farci d'altro canto dimenticare che essa risiede in una particolare meiopragia della cellula epidermica: la *diatesi paracheratosica*.

RIASSUNTO.

L'A. dopo una rassegna delle principali teorie etiopatogenetiche della psoriasi espone i risultati ottenuti in 10 casi con la terapia a base di estratti cortico-surrenali: passa poi ad inquadrare le varie teorie genetiche della dermatosi in una sintesi organica derivata dalle sue esperienze.

BIBLIOGRAFIA.

BASTAI e DOGLIOTTI. *Fisiopatologia e Patologia speciale della vecchiaia*. Relazione al XLIII Congresso Italiano di Medicina Interna.

BERTACCINI. Gazzetta Sanitaria, n. 1, pag. 1, 1935.

BOMMER. Arch. f. Derm., vol. 172, pag. 47, 1935.

BURIN. Acta Derm. Sif., vol. 28, pag. 366, 1936.
CIACCIO J. Boll. Sez. Reg. della Soc. Ital. di Dermat. e Sifilografia, n. 1, 1937.
COMEL. *Le vitamine quali fattori dietetici e terapeutici in Dermatologia.* Relazione alla XXIX Riun. Soc. Italiana di Derm. e Sif., Roma, 1935.
FERRARI. Minerva Medica, n. 1, pag. 13, 1937.
FIESSINGER. *Physio-Pathologie des Syndromes Endocrinieus.* Masson et C.ie, Paris, 1933.
GOLDSCHSCHLA.. Atti del Congr. Dermat. di Budapest, vol. II, pag. 656, 1935.
GRÜNEBERG. Arch. f. Derm., vol. 168, pag. 183, 1933.
ID. Klin. Woch., n. 49, 1933.
ID. Arch. f. Derm., vol. 172, pag. 45, 1935.
ID. Arch. f. Derm., vol. 173, pag 1, 1936.
ID. Atti Congr. Derm. Budapest, vol. II, pag. 178, 1935.
ID. Med. Welt, pag. 144, 1937.
ID. Arch. f. Derm., vol. 175, pag. 638, 1937.
GRÜTZ e BÜRGER. Arch. f. Derm., vol. 166, pag. 453, 1932.
ID. ID. Klin Woch., n. 10, pag. 373, 1933.
GRÜTZ. D. Med. Woch., n. 28, 1934.
ID. Arch. f. Derm., vol. 172, pag. 42, 1935.
ID. Atti del Congr. Derm. di Budapest, vol. II, pag. 652, 1935.
HARTMAN e VOIGT. Citati da VAN KERCKHOFF.
HUFFSCHMITT e MAYER. Bull. Soc. franç. de Derm. et Syph., pag. 1441, 1935.
JAUSION, GIRARD e CHAMOSAUR. Atti Congr. Derm. di Budapest, vol. I, pag. 234, 1935.
JERSILD e MOLTKE. Citati da COMEL.
IOLTRAIN. Bul. Soc. Franç. de Derm. et Syph., pag. 1522, 1936.
KISSMEYER, CARON e IACOBSEN. Atti Congr. Derm. Budapest, vol. I, pag. 282, e vol. II, p. 169, 1935.
LEVI. *Dermosifilografo.* Vol. X, pag. 725, 1935.
LEVI-PEPERE e VIALE. *Fisiopatologia della vecchiaia.* Ist. Sieroterapico Milanese, 1933.
LOOS. Derm. Zeitschr., vol 73, pag. 345, 1936.
MARCHIONNINI e PATEL. Arch. f. Derm., vol. 175, pag. 419, 1937.
MARGAROT. *Nouvelle Pratique Dermatol.* Masson e C.ie, Paris, vol. VII, pag. 565, 1936.
MARQUARDT. Derm. Woch., vol. 99, pag. 1475, 1934.
MIESCHER. Atti Congr. Derm. Budapest, pag. 655, 1935.
MILBRADT Derm. Woch., vol. 103, pag. 1376, 1936.
MONCORPS. Derm. Woch., vol. 103, pag.1230, 1936.
PENDE. *Endocrinologia.* Vallardi, Milano, 1934.
PULAY. Bul. Soc. Franç. de Derm. et Syph., pag. 1508, 1936.
RABELO jr. Revista Argentina de Dermatosifilologia, vol. 20, pag. 62, 1936.
RADAELI G. Boll. Soc. Medico-Chirurgica di Pavia, 1935.
RIECHL jr. Zbl.f. Haut u. Geschlkr., vol. 54, pag. 484, 1937.
RIVOIRE. *Les Acquisitions Nouvelles de l'Endocrinologie.* Masson e C.ie, Paris, 1935.
SALVICANDRO. *I lipidi della cute.* Relazione alla XXVIII Riunione Soc. Ital. di Derm. e Sif., Pavia, 1933.
SARTORY, HUFFSCHMITT e BUENI. Accademie de Medicine, giugno 1934.
SCHAAF e OBTULOWICZ. Arch. f. Derm., vol. 173, pag. 200, 1935.
SCHAMBERG. Iournal of the American Association, vol. 98, pag. 1633, 1932.
SCHREINER e BILGER. Derm. Woch., vol 94, pag. 505, 1932.
URBACH. Atti Congr. Derm. Budapest, vol. II, pag. 657, 1935.
VADEL. Arch. f. D., vol. 172, pag. 48, 1935.
VAN KERCKHOFF. Atti Congr. Derm. Copenhagen, pag. 773, 1930.
VERSARI. Arch. Ital. Derm., vol XII, pag. 690, 1936.
VIALE. *Biochimica della corteccia surrenale* Rassegna Clinico-scientifica, pag. 473, 1934.
VOLPE. Schweiz Mod. Woch., pag. 498, 1937.
ZORN. *Das Probleme der Psoriasis.* Leipzig, Voss., 1932.

Roma, 1939 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier. C. FRUGONI, dir. - A. POZZI, resp.

Anno XLVI Roma, 1° Giugno 1939 - XVII Num. 6

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

PREZZI D'ABBONAMENTO ANNUO AL « POLICLINICO » PER IL 1939

Singoli:	Italia	Estero	Cumulativi:	Italia	Estero
(1) Alla sola sezione pratica (settimanale)	L. 70 —	L. 115	(2) Alle due sezioni (pratica e medica) . .	L. 110	L. 165
(1-a) Alla sola sezione medica (mensile) . .	L. 55 —	L. 65	(3) Alle due sezioni (pratica e chirurgica)	L. 110	L. 165
(1-b) Alla sola sezione chirurgica (mensile)	L. 55 —	L. 65	(4) Alle tre sezioni (prat., med. e chirur.)	L. 140	L. 195

Un numero separato della Sezione Medica o della Chirurgica L 6; della Pratica L. 4,00

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Clinica Medica della R. Università di Roma

Direttore: Prof Cesare Frugoni.

Sulla patogenesi del morbo di Werlhoff.

Dott. Mario Torrioli, aiuto e docente.

Va innanzi tutto precisato che, nella presente comunicazione, intendo occuparmi di un solo aspetto della questione patogenetica del m. di W. e cioè della trombopenia, non intendendo con ciò affatto escludere l'esistenza di altri fattori. Dirò subito, anzi, che di uno di questi e cioè del fattore capillaropatico va, a mio modo di vedere, senz'altro ammessa l'esistenza contemporanea e parallela al fattore trombopenico. Se per oggi ci limitiamo a considerare solo quest'ultimo è perchè su questo argomento si sono svolte più numerose fino ad ora le nostre ricerche e perchè credo che una volta studiato chiaramente e profondamente un aspetto del problema, anche l'impostazione e lo studio degli altri aspetti ne vengano grandemente facilitati e chiarificati; specialmente se un giorno i due fattori patogenetici potessero venir collegati ad un unico momento etiologico. Ma di questo per ora non intendo occuparmi; così pure rimando ad un lavoro esteso la rassegna della letteratura che oggi ci porterebbe troppo lontano.

Il primo passo nello studio dell'argomento fu fatto in collaborazione con Puddu nel 1933 (1). Usammo allora come reattivo biologico megacariociti di cavia sopravviventi in vitro e saggiammo su di essi l'azione di estratti di milza di malati di m. di W. chirurgicamente asportate. Il professor Alessandri gentilmente ci fornì il materiale necessario in tutta questa serie di ricerche. La tecnica di estrazione fu delle più semplici. Il materiale freschissimo veniva triturato con sabbia di quarzo e ripreso in soluzione fisiologica. Va notato che con tale tecnica di estrazione si otteneva un estratto totale in cui passavano in soluzione tutti i principi idrosolubili ed in emulsione i non solubili e in particolar modo la frazione lipidica. La dilui-

zione venne mantenuta sempre fissa (una parte di milza in cinque di soluzione fisiologica) per tutta la serie delle esperienze.

Fin dai primi esperimenti risultò che in presenza degli estratti suddetti ed entro lo spazio di appena 24h., circa il 90 % dei megacariociti presentavano lesioni notevolissime nucleari e protoplasmatiche. Oggi possiamo dire che forse la percentuale va ancora più elevata perchè il 10 % di m. allora considerato come indenne va in realtà assegnato a forme di maturazione megacariocitica, secondo lo schema di Di Guglielmo, che, come successivi lavori ci hanno dimostrato, sono particolarmente abbondanti in queste condizioni di sopravvivenza o di cultura in vitro. Le alterazioni furono tanto nucleari (cariorressi, cromatolisi fino allo scoloramento completo e alla scomparsa del nucleo) quanto protoplasmatiche (scoloramento e particolare aspetto granuloso del protoplasma) che con incubazione lievemente prolungata portavano gli elementi a ridursi ad un ammasso informe di sostanza protoplasmatica colorata in roseo intenso e di aspetto granuloso. I primi controlli con milza normale (milze umane scarsamente alterate e milze di cavia normale) sembrarono distruggere ogni valore dell'esperimento perchè dimostrarono una attività lesiva qualitativamente identica anche se quantitativamente inferiore. Che però si trattasse veramente di un principio elaborato o prodotto dalla milza ci venne dimostrato da esperienze con Puddu (1935). Fattoci fornire dal prof. Alessandri sangue arterioso e venoso della milza di m. di W., in corso di splenectomia, potemmo constatare che il principio attivo sui m. era presente nel siero venoso e quasi assente nel sangue arterioso. Non solo: saggiando anche il sangue che aveva ristagnato una ventina di minuti entro l'organo dopo l'allacciamento del peduncolo splenico durante l'intervento, trovammo una azione megacariolitica alta.

La conclusione di queste prime esperienze era quindi concretabile nella ipotesi che la milza normale producesse un principio megacariotossico e che nella milza di malati di m. di W. tale principio fosse prodotto in modo patologicamente esagerato. Ulteriori controlli portarono subito ad una profonda modificazione di un tal modo di vedere. Saggiando infatti con tecnica identica muscolo, fegato, polmone, linfoghiandola (Torrioli e Galeazzi, Torrioli e Dimitrova) si dimostrò che tutti gli organi sperimentati presentavano principio megacariotossico, quantunque con una percentuale di attività fortemente variabile da organo a organo. Ecco i dati:

milza normale	60 %
linfoghiandola	59 %
fegato	43,5 %
muscolo	25 %

Come si vede, mettendo gli organi in ordine scalare di attività, si viene a riprodurre una scala corrispondente a quella che si otterrebbe volendo disporre gli organi in ordine di importanza come stazioni reticolo-istiocitarie. Seguendo questo criterio suggestivo anche se puramente analogico si giunse a modificare la primitiva ipotesi di lavoro ammettendo che il principio megacariotossico fosse prodotto da tutte le stazioni reticolo-istiocitarie proporzionatamente alla loro importanza e che solo per questa ragione la milza si trovasse in uno dei primissimi piani. Naturalmente restava immutato il concetto che la particolare attività della milza nel m. di W. non fosse altro che una patologica esaltazione di una funzione normale.

Ma il concetto stesso della esistenza di un principio megacariotossico

doveva venire profondamente mutato da una ulteriore serie di ricerche (Torrioli e Belleli, 1935). In tutte le esperienze fino ad ora ricordate si era tenuta costante, per criterio di uniformità, la diluizione dell'estratto (1:5). Vennero allora allestite esperienze con diluizioni scalari che dimostrarono quanto segue. Il principio attivo può essere chiamato litico o tossico solo a concentrazioni relativamente alte come, ad esempio, quelle usate in tutte le prime esperienze. Se la concentrazione viene enormemente ridotta, l'azione è nulla. Nella zona intermedia, invece, si assiste a fatti di un notevole interesse. Usando, infatti, le diluizioni intorno gr. 0,04 di organo fresco per cc. non si nota alcuna azione lesiva, mentre invece sono evidenti fenomeni di stimolazione. Innanzi tutto si assiste ad un notevole aumento percentuale di quelle figure di formazione di cui abbiamo già parlato; gli elementi si presentano grandi, a contorni frastagliati, senza nessun segno di sofferenza nucleare o protoplasmatica anche dopo incubazione prolungata; il numero degli elementi è, forse, in via di accrescimento durante l'esperimento. Nel nostro lavoro di allora affermammo di aver assistito ad una vera piastrinogenesi e documentammo con la fotografia la presenza di piastrine nel protoplasma dei m. E' noto quanto siano difficili affermazioni sicure su questo punto, ed io stesso (1929), negando che nelle comuni culture i m. svolgessero attività piastrinopoietica, avevo messo in guardia contro interpretazioni troppo semplicistiche. Ma è anche certo che, nella mia lunga esperienza di culture di midollo osseo in vitro, non ho mai visto figure così convincenti come con le condizioni sperimentali sovraesposte. Ad ogni modo, fatte le dovute riserve, al termine di queste esperienze si poteva giungere alla seguente enunciazione ipotetica. Il S. R. I., in tutte le sue stazioni, e proporzionatamente all'importanza di queste, elabora un principio attivo che, a concentrazione bassa, stimola e, a concentrazione alta, lede, tutto il sistema delle cellule megacariocitiche. La milza rappresenta solo una delle principali fornitrici di tale principio che nel m. di W. è prodotto in quantità esagerata, tanto da raggiungere le concentrazioni dimostrate tossiche dalle esperienze in vitro. Tale costruzione teorica anche se basata su dati di fatto sperimentali in vitro andava passata al vaglio dell'esperimento in vivo. A questo scopo fu istituito con Pusic (1934) uno studio accurato delle variazioni del tasso piastrinico, in conigli iniettati con dosi massive endovenose di estratto acquoso di milza normale. I risultati confermarono in pieno il presupposto, dimostrando una netta piastrinopenia transitoria seguente le iniezioni. Recentemente una conferma indiretta è venuta dal lavoro di Troland e Lee. Questi autori, iniettando estratti di milza di malati di m. di W. in vena a conigli, ottennero notevolissime trombopenie transitorie. Gli AA. americani, però, attribuiscono al fenomeno carattere di specificità, affidandosi a controlli non eccessivamente numerosi. Rubegni in un lavoro in corso sta controllando tali esperienze seguendo la tecnica di estrazione di Troland e Lee. I suoi primi risultati sembrano negare assolutamente il concetto di specificità accordandosi invece con la nostra ipotesi precedentemente riportata.

Un ultimo punto richiedeva studio e chiarimento. Era necessario, cioè, vedere se gli aspetti anatomo-patologici del m. di W. si accordassero con la ipotesi precedente; se, cioè, esistessero nella milza segni di iperattività del S.R.I., e nel midollo osseo segni di sofferenza megacariocitica.

Lasciando alla rassegna critica in preparazione il compito di metter ordine nella caotica contraddittorietà dei dati esistenti fino ad ora in proposito, riporterò subito le mie osservazioni.

Il materiale più abbondante è, per ora, costituito da milze di m. di W. chirurgicamente asportate. Tra quelle fornitemi dalla Clinica Chirurgica di Roma e due dovute alla cortesia del collega Pancotto dell'Ospedale Civile di Brescia, ho potuto osservare in tutto 7 casi. I pezzi vennero fissati in formalina e le sezioni colorate con ematossilina ed eosina e con colorazioni specifiche del reticolo.

E' noto come nella malattia in questione la milza sia d'abitudine discretamente ingrandita. Innanzi tutto nell'esame dell'organo sono evidenti le alterazioni legate a tale splenomegalia: ispessimento, cioè, della capsula e particolare robustezza di tutta l'impalcatura trabecolare. Fatti questi di scarso interesse e di nessun valore specifico. I follicoli, invece, che dal punto di vista della grandezza hanno un comportamento dei più capricciosi, mo-

FIG. 1.

strandosi ora piccoli, ora grandi, ora di grandezza media, presentano dal punto di vista strutturale dei fatti di un estremo interesse. Il centro del follicolo è sempre evidente; talora piccolo, ma nella maggior parte dei casi di dimensioni tali da invadere quasi tutto il follicolo, che, con l'ampio centro chiaro e con un piccolo cercine di cellule linfoidi alla periferia, assume un aspetto caratteristico quasi crateriforme. (Vedi fig. 1). Il reticolo è abitualmente esile ed anche quando il centro raggiunge delle dimensioni notevolissime non mostra alcuna tendenza all'ispessimento, anzi si ha l'impressione che tanto più grandi siano i centri, tanto più tale lassezza aumenti, sì che in alcuni casi, le cellule sembrano indipendenti l'una dall'altra come natanti in un liquido. Alcune volte, infine, entro le maglie reticolari, si nota una sostanza granulosa amorfa tinta in rosa dall'eosina che potrebbe anche essere interpretata come degenerazione fibrinoide. La presenza di questo fenomeno non è costante in tutti i casi, ma si ritrova in molti follicoli di una stessa milza. (Vedi figg. 2, 3, 4).

Ma è la composizione citologica del centro del follicolo quella che ri-

sveglia il maggior interesse. Il tipo cellulare dominante, di quelli abitualmente esistenti in tal punto, è dato da grandi cellule reticolo-istiocitarie talvolta rade ed irregolarmente distribuite nel recitolo sopra descritto, talvolta più stipate ed addossate nelle formazioni più bizzarre. Il nucleo spesso con

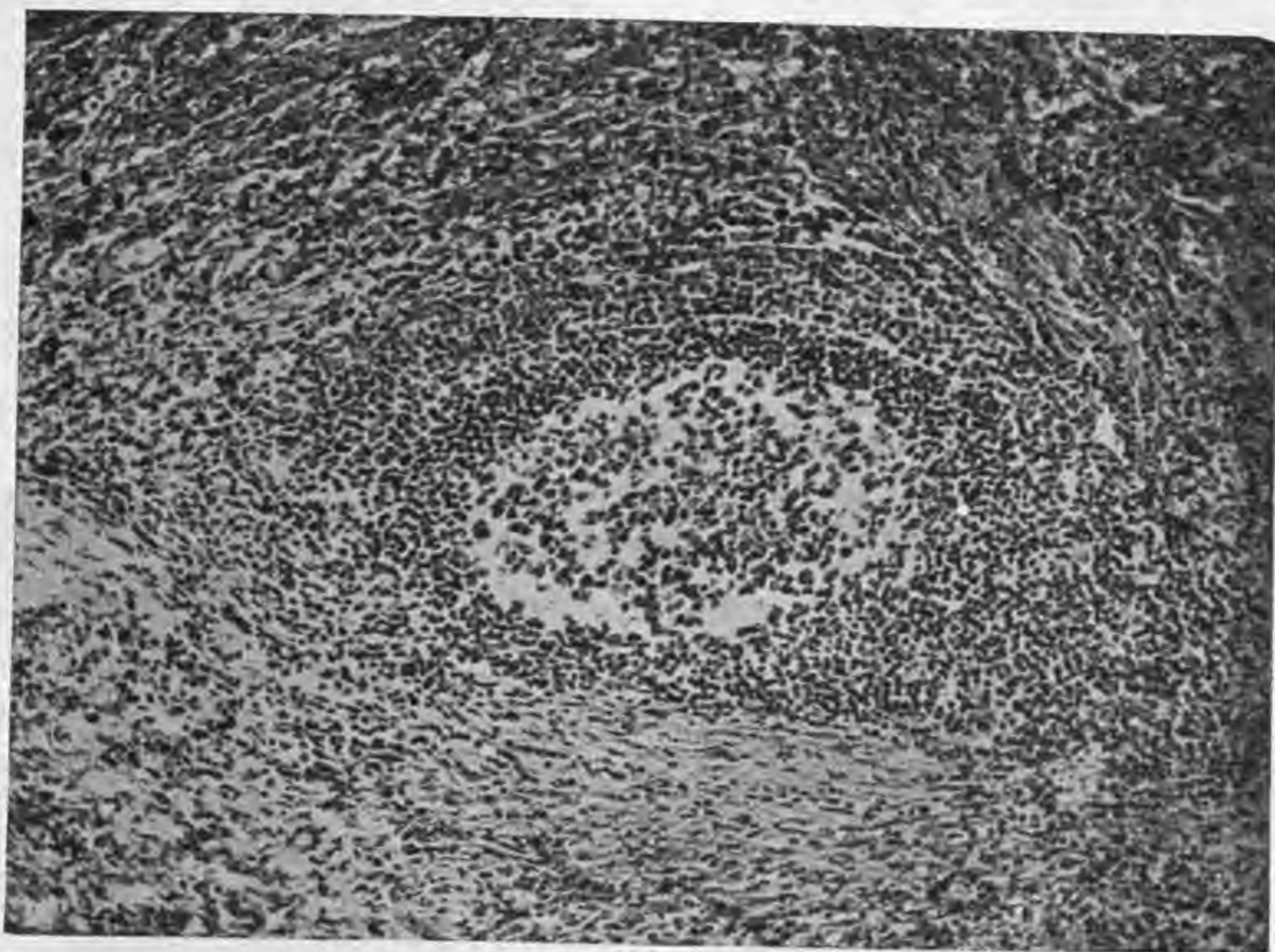



Fig. 2.

il comune aspetto emoistioblastico, assume talora aspetti insoliti e può presentarsi come una semiluna eccentrica mentre il corpo cellulare si presenta globoso e con protoplasma vacuolizzato, altre volte si notano, invece, formazioni concentriche pluristratificate occupanti tutto o solo una parte del cen-

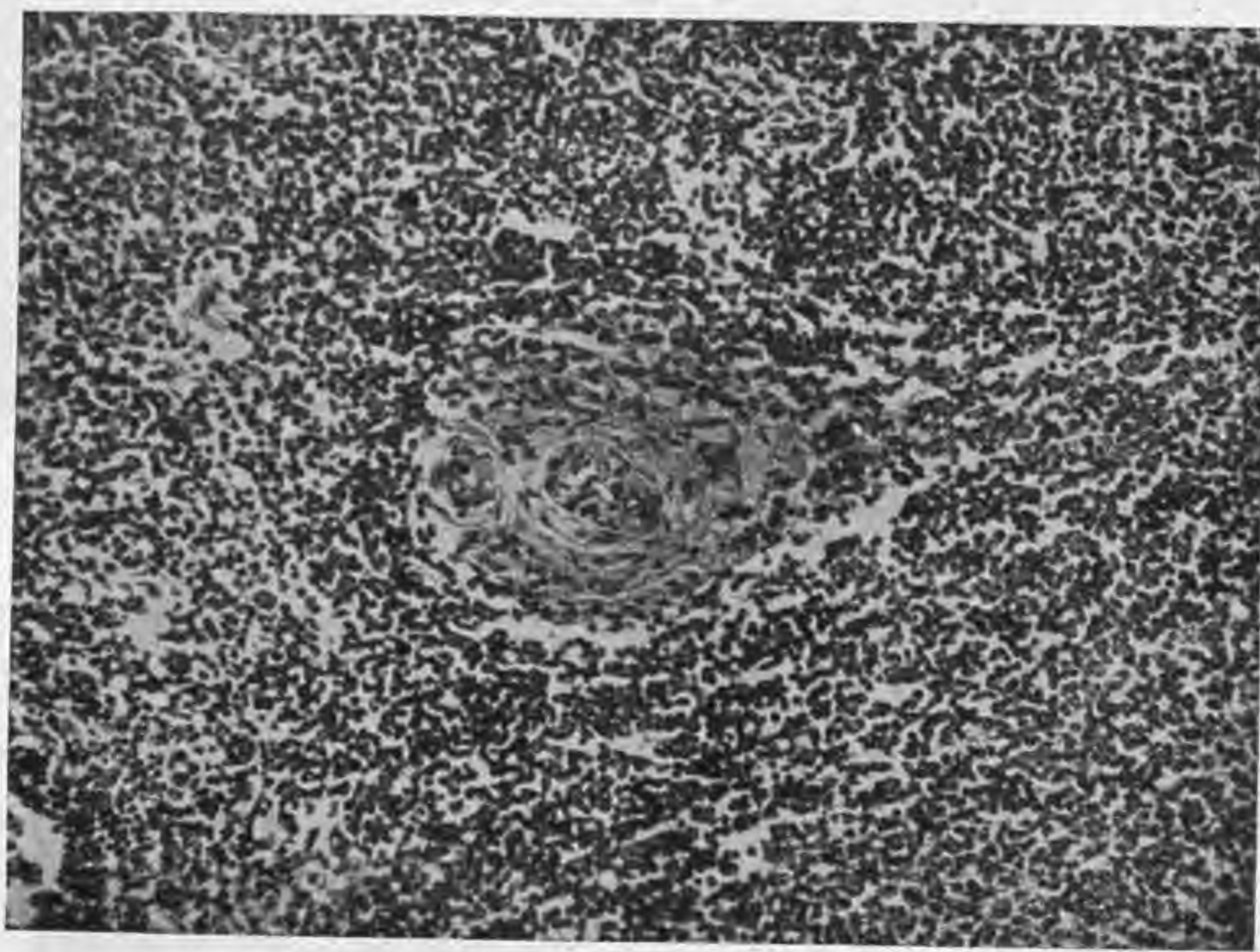



Fig. 3.

tro del follicolo. Rare sono le cellule riportabili al tipo dell'infoblasto o dell'emocitoblasto. L'arteria centrale del follicolo presenta quasi sempre la parete ispessita; in un solo caso ho osservato, però, fatti di ialinosi della parete; altri fenomeni di carattere regressivo mancano completamente. Va soprattutto segnalato che, nonostante il profondo perturbamento strutturale del centro del follicolo, non si è mai potuto osservare, anche nei casi presumibilmente più avanzati, il benchè minimo segno di alterazioni follicolari di tipo bantiano.

Le alterazioni della polpa e, soprattutto, dei cordoni di Billroth sono anche notevoli, quantunque meno costanti delle alterazioni follicolari. Sempre si nota una grande ricchezza in splenociti che assumono spesso dimensioni notevoli e forme capricciose. (Vedi fig. 5). Spesso, però, anche, soprattutto quando le alterazioni follicolari raggiungono il massimo, il reticolo

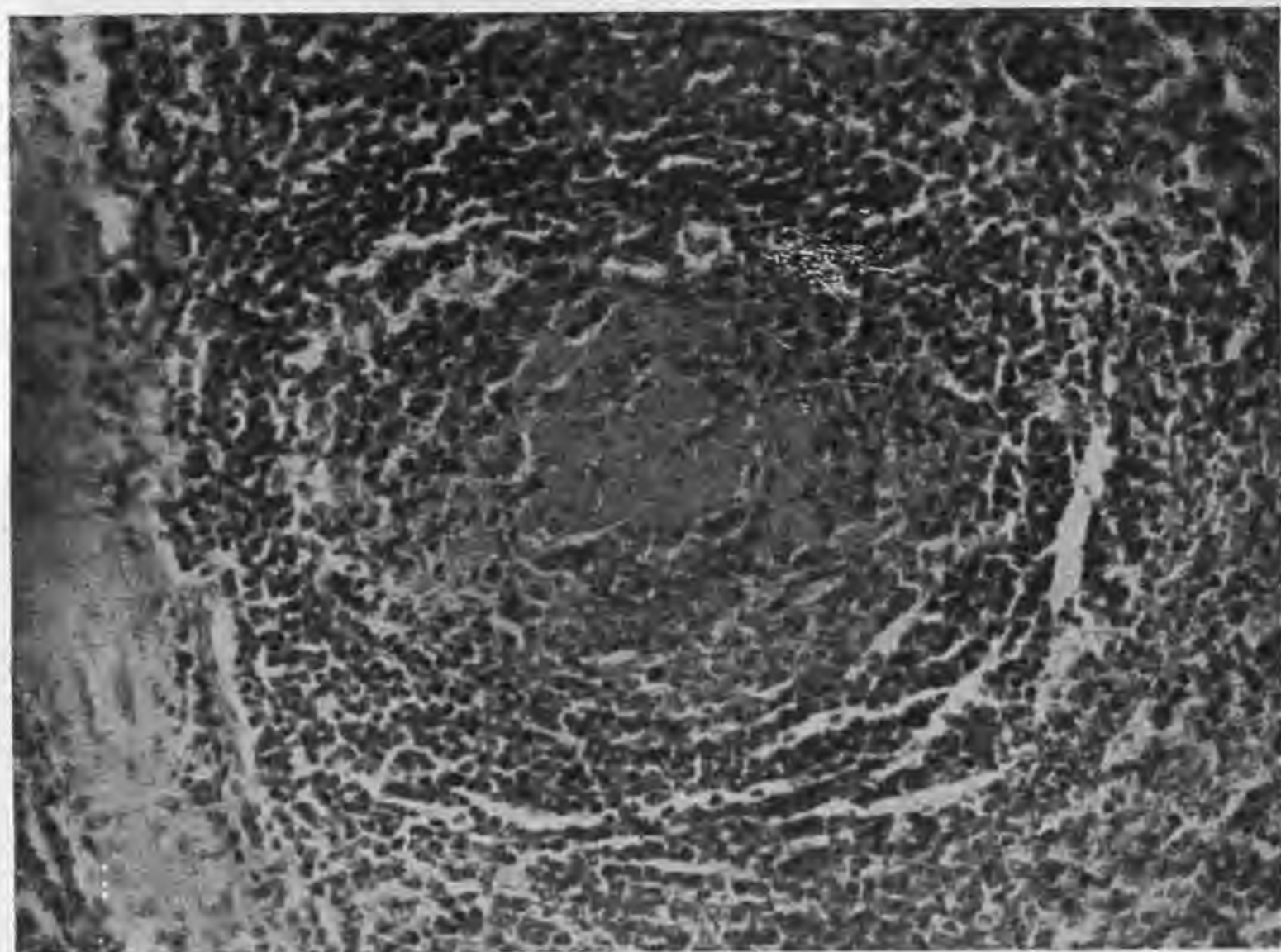



FIG. 4.

partecipa all'iperplasia raggiungendo talora aspetti assolutamente imponenti. In un solo caso ho potuto osservare dei punti in cui era evidente una tendenza alla collagenizzazione con trasformazione fibroblastica delle cellule. (Vedi fig. 6). Accanto a questi fatti, una grande povertà di sangue e

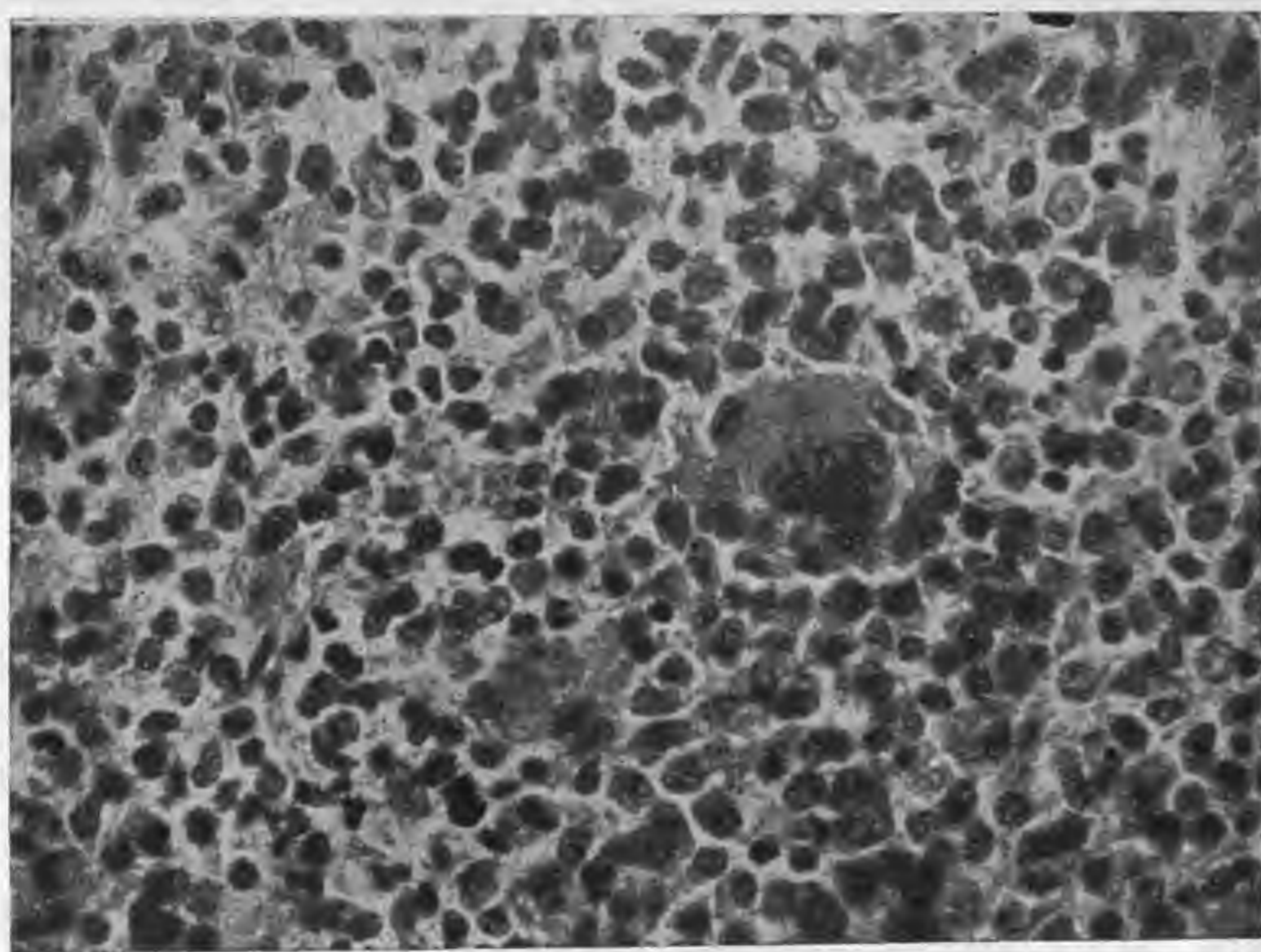



FIG. 5.

degli altri tipi cellulari completa il quadro. Mai furono notati accumuli di piastrine o altri segni diretti o indiretti di piastrinolisi splenica.

Riassumendo quindi possiamo dire che le alterazioni più notevoli della splenomegalia del m. di W. risiedono nel follicolo e sono costituite da modico aumento del follicolo stesso con enorme sviluppo del centro che si presenta a reticolo lasso, spesso ricco di cellule istioidi che presentano a loro volta alterazioni di carattere irritativo. La polpa presenta una abnorme ric-

chezza di splenociti dei cordoni ed una tendenza all'ispessimento ed alla sclerosi del reticolo pulpare.

Nel loro insieme queste alterazioni sono ben lungi dall'essere qualitativamente rare e, tanto meno, caratteristiche; però la loro entità, specialmente nel follicolo, e, soprattutto, la loro grande costanza (100 %) nei casi osservati, non possono fare a meno di essere prese in seria considerazione. A questo va aggiunto che alcuni dei fenomeni osservati (atipie cellulari, sincizi, sospetti fatti degenerativi del centro follicolare) son ben lungi dall'essere fenomeni frequenti e comuni. Non mi posso quindi esimere dal ricollegare i fatti descritti con il presupposto teorico che mi ha indotto ad intraprendere questo studio; la ricerca, cioè, di un eventuale stato irritativo

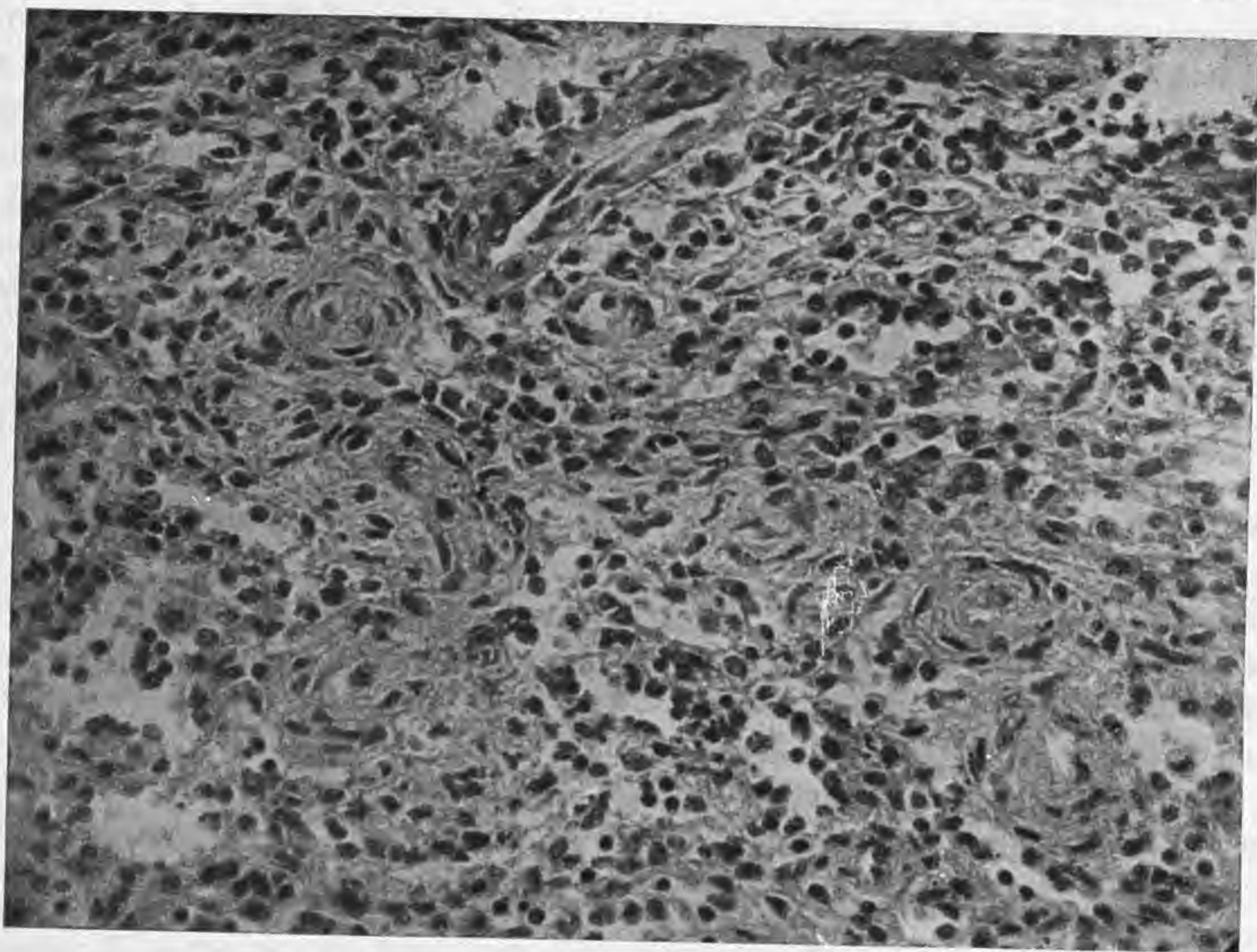



Fig. 6.

del S.R.I. splenico. Quanto alla causa di questo stato irritativo, nulla, a tutt'oggi, è possibile dire e, del resto, con questo si sconfinerebbe nel problema etiologico che non siamo ancora assolutamente in grado di risolvere.

Resterebbe ancora da prendere in considerazione il secondo punto, l'aspetto, cioè, del midollo osseo con particolar riguardo ai megacariociti. Su questo punto e soprattutto sul problema della interpretazione del quadro midollare megacariocitico del m. di W. mi propongo di ritornare ampiamente non appena in possesso di un materiale sufficiente e razionalmente studiato. Non posso, però, esimermi qui da alcune considerazioni che cerchino di spiegare sia la contraddittorietà tra loro dei reperti fino ad ora esistenti in letteratura, sia la discordanza di alcuni di essi con la teoria patogenetica che siamo andati sviluppando.

Bisogna premettere che il sistema delle cellule giganti midollari non va considerato come un qualche cosa di statico che possa essere lontanamente paragonato all'elemento studiato già nella sua completa maturità e lontano da ogni fenomeno sia di maturazione sia di ulteriori fatti evolutivi od invo-

lutivo. Guardando così il problema riesce subito facile ammettere che in presenza di fenomeni lesivi dei megacariociti si svolgano contemporaneamente fatti di rigenerazione; così come ad ogni anemia postemorragica seguono segni di iperattività midollare della serie rossa. Ed il fenomeno appare tanto più probabile se si tengono presenti i risultati miei e di Pusic, ottenuti facendo agire su conigli dosi relativamente enormi di estratto splenico somministrato endovena. E' vero che in questi casi si trattava di estratti eterei, quindi non contenenti il principio idrosolubile di cui ci stiamo occupando, ma, come le ulteriori esperienze ci avevano dimostrato, si trattava sempre di un principio strettamente legato alla presenza di sistema reticolo-istiocitario e probabilmente elaborato dal sistema stesso come quello di cui ci stiamo occupando. Orbene nei midolli di questi conigli, accanto a fenomeni imponenti di stimolazione istiocitaria, si notava un grande numero di figure di formazione di meg. per lo più in fase policariocitica sprovviste naturalmente di azione piastrinopoietica. Non sembrerebbe inverosimile supporre che dato lo stato irritativo del sistema nel m. di W. si assistesse ad una iperproduzione di ambedue i principi, stimolante l'uno la formazione, l'altro l'attività dei megacariociti. Ma, come ho detto, su questo punto essenziale della questione, la mancanza di materiale non mi permette ancora nessuna affermazione decisa. Dirò solo che le poche osservazioni che la scarsità di casistica di questi ultimi tempi mi ha consentito di fare, sembrano confermare in pieno la presenza di una grave sofferenza megacariocitica accompagnata a fenomeni attivi di rigenerazione.

Allo stato attuale delle ricerche credo di essere, però, autorizzato ad ammettere come ipotesi probabile che la patogenesi del m. di W. vada ricercata in uno stato irritativo di tutto il S.R.I. e particolarmente di quello splenico, provocante sovrapproduzione di un principio attivo sui megacariotici che, se presente in eccesso, conduce ad una sofferenza grave funzionale ed anatomica di tutto il sistema piastrinopoietico. Questo modo di vedere, una volta accettato, porterebbe, all'infuori dei fatti strettamente accertati nella serie di lavori che siamo andati riassumendo, ad una comprensione molto più vasta di tutto il sistema patogenetico delle trombopenie. Ammesso infatti che la megacariotossicosi da noi dimostrata non sia altro che una esagerazione dei fatti di risposta dei meg. alla normale produzione del principio attivo da parte del S.R.I., risposta che nel campo normale porta appunto alla piastrinogenesi, non sarebbe assurdo ammettere la possibilità di piastrinopenie legate ad una eccessiva scarsezza del principio stesso. Così verrebbero spiegati quei casi rari, ma pur descritti, di piastrinopenie essenziali con milze più piccole che di norma e con quadro megacariocitario normale; troverebbero anche la loro interpretazione logica quei quadri che suggeriscono l'idea di una mancata immissione in circolo di piastrine esistenti nel midollo.

La nostra concezione patogenetica del m. di W. è suscettibile anche di estensione qualora si volesse ammettere la possibilità di una piastrinogenesi extramegacariocitica. E' noto come la genesi istiocitaria e soprattutto splenocitaria sia una delle più accreditate oltre la megacariocitica. Orbene, anche se si vuole estendere così la piastrinopoiesi, nulla ci vieta di supporre che un principio, dal S.R.I. elaborato, sia capace di regolare una determinata funzione di un determinato distretto del sistema stesso. Questo fatto da molti ritenuto possibile, ci è stato recentemente confermato da ulteriori ricerche nel campo degli estratti splenici e testicolari.

Ma soprattutto la nostra concezione si accorda bene sia con i benefici effetti della splenectomia sia con il fatto della non infrequente ricomparsa della piastrinopenia ad una distanza di tempo più o meno grande dalla splenectomia anche con documentata assenza di milze succenturiate. Ammettere una iperplasia vicaria di altri distretti del S.R.I. è cosa logica mentre non facile risulterebbe la spiegazione partendo da vedute patogenetiche che considerassero la milza come unica fabbrica o deposito di un principio piastrinopenizzante specifico.

Anche i benefici effetti transitori della irradiazione splenica e del trattamento con il rosso congo (agenti ambedue sullo stato funzionale del S.R.I.) si inquadrano perfettamente nella ipotesi patogenetica sovraesposta. Ipotesi, quindi, che fino ad ora si presenta fortemente sostenuta da numerosi dati di fatto e che, qualora ricevesse la conferma degli ultimi studi in corso, potrebbe anche cominciare ad essere considerata come una verità scientificamente dimostrata.

RIASSUNTO.

Attraverso la rassegna dei lavori pubblicati dall'A. e collaboratori sull'argomento, ed attraverso lo studio istologico di milze di m. di W. si giunge a formulare l'ipotesi che la patogenesi della malattia vada ricercata in una alterata produzione di un principio attivo, regolante la funzione piastrinopoietica, elaborato dal S.R.I.

LAVORI CITATI.

1) Torrioli M. e Puddu V. *Studi sulla biologia dei megacariociti sopravviventi in vitro: I. Tecnica; II. Azione di estratti di milza.* Policlinico, Sez. Med., *41*, 245, maggio 1934.

2) Torrioli M. e Galeazzi M. *Studi sulla biologia dei megacariociti sopravviventi in vitro: III. Azione di estratti di muscolo e di fegato.* Policlinico, Sez. Med., *41*, 647, novembre 1934; IV. *Azione di estratti di linfoghiandole.* Boll. Soc. ital. biol. sperim., *X*, 124, febbraio 1935.

3) Torrioli M. e Puddu V. *Studi sulla biologia dei megacariociti sopravviventi in vitro: V. Azione del sangue venoso splenico.* Policlinico, Sez. Med., *42*, 129, marzo 1935.

4) Torrioli M. e Pusic G. *Azione piastrinopenica elettiva di dosi massive di estratto splenico.* Boll. Soc. ital. biol. sper., *8*, 662, agosto 1934.

5) Torrioli M. e Belleli D. *Studi sulla biologia dei megacariociti sopravviventi in vitro: VI. Azione di estratti di milza a concentrazioni scalari.* Policlinico, Sez. Med., *42*, 214, aprile 1935.

6) Troland C. E. and Lee F. C. *A preliminary report on a Platelet-Reducing Substance in the Spleen of Trombocytopenic Purpura.* Bull. Johns Hopkins Hosp., *62*, 85, gennaio 1938.

7) Id. Id. *Trombocytopen: A substance in the Extract from the Spleen of Pathients with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura that Reduces the Number of Blood Platelets.* J. A. M. A., *III*, 221, luglio 1938.

8) Torrioli M. e Puddu V. *Recent Studies on the Pathogenesis of Werlhof's Disease.* J. A. M. A., *III*, 1455, ottobre 1938.

II.

CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI PISA
Direttore: Prof. F. GALDI

Reperti mielo-ematici nelle diencefalo-ipofisopatie

SALVATORE DE RENZI, assistente e docente.

Benchè l'influenza della regione diencefalo-ipofisaria sulla regolazione del quadro ematico abbia assunto in questi ultimi tempi una importanza del tutto speciale, in particolar modo per quanto riguarda le variazioni numeriche delle emazie, gli studi ematologici condotti in tal senso appaiono scarsi e limitati alla casistica od a ricerche sperimentali; oltre a mancare osservazioni coordinate con visioni d'assieme, mancano sopratutto i rilievi midollari, i quali oggi appaiono fra i più importanti e sensibili dati della indagine ematologica.

La letteratura sull'argomento appare difficilmente coordinabile, sia per la notevole varietà delle lesioni e disfunzioni diencefalo-ipofisarie, sia perchè le osservazioni sinora fatte, prevalentemente sporadiche, non hanno consentito di collegare particolari alterazioni ematologiche a determinate disfunzioni del sistema. Citiamo pertanto un semplice elenco delle osservazioni già fatte nei singoli quadri patologici del sistema diencefalo-ipofisario, e cercheremo in ultimo, con l'ausilio delle osservazioni personali, di coordinare i reperti.

Nella cachessia ipofisaria del Simmonds è stata notata anemia ipocromica, eosinofilia e monocitosi in un caso del Di Guglielmo, anemia intensa (Costantini), poichilocitosi ed anisocitosi con eosinofilia e linfocitosi relativa (Lucacer), mentre Zondeck, in un morbo di Simmonds dovuto a tumore ipofisario, ha notato eritrocitosi con proporzionale aumento della emoglobina, normale quantità di leucociti e linfocitosi assoluta, e Monguio ha trovati reperti simili in un malato con tumore destruente la sella turcica.

In un caso di adenoma ipofisario è stata notata eritrocitosi da Lechelle e collab., eritrocitosi che scomparve in seguito ad intervento chirurgico. Anche Baserga, in un malato di tumore del penducolo ipofisario, ha notato gli stessi reperti con reticolocitosi. Cushing nel morbo che porta il suo nome ha notato eritrocitosi notevole, reperto largamente confermato da altri AA.

Nell'acromegalia sono stati notati frequentemente valori bassi degli eritrociti e della Hb. (Falta, Sabrazes e Bonne, Messedaglia, Rotkj, Wlaieff, ecc.): farebbero eccezione un caso di Naegeli, uno di Guillain e collaboratori e

2 di Monguio dove si è constatata una notevole poliglobulia. I leucociti secondo Falta e Rotkj sarebbero normali o più raramente diminuiti, mentre secondo altri (Haye, Fraenkel, Strademann) si avrebbe leucocitosi. Nelle varie osservazioni appare frequente la mononucleosi linfocitica e monocitica e l eosinofilia, particolarmente quest'ultima (sino al 18 % secondo Mendel). La mononucleosi collima d'altra parte colla iperplasia generalizzata dal tessuto linfatico, iperplasia che si nota sopratutto negli stati avanzati della malattia (Messedaglia, Schultze, Fischer, Rotkj, Claude, ecc.).

Nella distrofia adiposo-genitale sono stati rilevati reperti normali della serie rossa (Naegeli), eritrocitosi e leucocitosi (caso di Lechelle, Donay e Joseph, caso di Guillain, Lechelle e Garcin, Da Rin e Costa), ma anche frequentemente anemia ipercromica (Goglia) o ipocromica, particolarmente severa in casi avanzati della malattia, accompagnata spesso da leucopenia, eosinofilia e linfocitosi o monocitosi (Falta, Borchard, Massalonga e Piazza. Giannotti).

Franconi, ed in seguito Emile Weil, hanno descritto una malattia famigliare caratterizzata dalla comparsa di una grave anemia ipercromica in individui della seconda infanzia, con tardato sviluppo corporeo, ipoplasia genitale, pigmentazione del pube e delle palpebre, ecc. Oltre una grave sintomatologia emorragica, frequentemente letale, si nota una spiccata anemia ipercromica con notevole anisocitosi, normoblatosi, neutropenia e linfocitosi; a tali reperti ematici corrispondono note di grave ipoplasia midollare.

Snapper ha notato in pazienti con insufficienza ipofisaria notevole ipochilia, ed in un caso anemia perniciosiforme.

Nel diabete insipido è stata notata eritrocitosi con leucocitosi in alcune singole osservazioni di Antonelli, Moreschi, Guillain, Lechelle e Garcin, Da Rin e Costa; mentre il Di Guglielmo ha notato anemia con ipocromia ed eosinofilia. Eosinofilia è stata notata anche negli esperimenti di Biffis, il quale ha tentato di riprodurre il diabete insipido, producendo lesioni ipofisarie nel cane.

Nelle alterazioni anatomiche del diencefalo, particolarmente nei tumori e nel parkinsonismo encefalitico, è stato notato un aumento delle emazie (Hoff, Schuloff, Urra, Baena), iperleucocitosi (Moser) con neutrofilia e sovente deviazione a sinistra dello schema. Schuloff e Mattheis provocando alterazioni dei centri vegetativi nei conigli, mediante l'iniezione di sabbia di silice nella regione diencefalica, Rosenow, Da Rin e Costa, e Baserga, con la puntura del diencefalo, hanno ottenuto un frequente e notevole aumento dei globuli rossi e leucocitosi neutrofila. Il Castex ammette, con una suggestiva ipotesi, che la poliglobulia ipertonica di Gäisbock sia dovuta a lesioni diencefaliche.

L'irradiazione Röentgen della regione diencefalo-ipofisaria provoca un aumento degli eritrociti secondo Hofbauer e Hirsch, mentre Clemente ha notato che l'irradiazione terapeutica per tumori del capo provoca una diminuzione delle emazie senza proporzionale diminuzione della Hb., e leucocitosi particolarmente granulocitica, con linfopenia, presenza di mielociti neutrofili, eosinofilia e basofilia, deviazione a destra dello schema di Arneth. Meo Colombo ha notato che le piccole dosi danno solo linfocitosi, mentre le dosi più forti provocano leucocitosi con linfocitosi.

Anche le ricerche sperimentali hanno dato risultati non sempre concor-

danti; Kapran ha osservato in cani, nei quali era stata asportata parte dell'ipofisi, aumento degli eritrociti e della Hb., mentre se l'ipofisectomia era totale si aveva una diminuzione degli eritrociti con alto valore globulare, leucopenia particolarmente granulocitica ed eosinofilia notevole. Delelle ed Ollino avrebbero osservato sperimentalmente una azione stimolante mielopoietica degli estratti ipofisari, osservazione che Pende non ha confermato. Falta, Bertelli e Schweeger hanno osservato che l'iniezione di estratto ipofisario posteriore provoca in un primo tempo eritrocitosi e in seguito eritropenia e leucocitosi.

La somministrazione di estratti del lobo anteriore nei topi ha provocato secondo Flaks, Himmel e Zlotnik, poliglobulia e reticolocitosi. Gli estratti acquosi ante-ipofisari privati con la dealbuminazione, mediante trattamento con acido solfosalicilico, degli ormoni gonadotropo, tireotropo e della crescita, hanno una netta azione sulla eritrogenesi e pertanto Flaks e collab. ammettono l'esistenza di un particolare ormone ipofisario termostabile, differente dall'ormone tireotropo, e dotato di azione emopoietica.

L'estratto retroipofisario provoca una diminuzione dei linfociti, effetto provocabile anche nelle leucemie (Fieschi), eritropenia e diminuzione della Hb. (Dodds).

La pitressina avrebbe inoltre effetto favorevole sulla emostasi, mentre la pitocina e la pituitrina eserciterebbero una azione sfavorevole (Roskam, Ryu Shiro).

Secondo Weil e Boyén gli estratti del lobo anteriore ritarderebbero la coagulazione del sangue e gli estratti retroipofisari l'accelererebbero, mentre secondo Stonchinky e Rost tutta la glandola avrebbe tale proprietà.

Riassumendo, le varie osservazioni riportate consentono di ammettere una azione regolatrice esercitata dalla regione diencefalo-ipofisaria sul quadro ematologico, mentre non è nota la particolare influenza esercitata dalle varie parti del sistema. Si può inoltre rilevare come lesioni anatomiche di eguale tipo, ad es. i tumori della regione anteipofisaria, possano dar luogo — presumibilmente in relazione all'evoluzione della lesione, o per l'aggravamento di questa, o per turbamenti di fattori regolatori della emopoiesi in correlazione con i fattori diencefalo-ipofisarii — a reperti contrastanti, ad es. l'eritrocitosi e la eritropenia, come abbiamo già fatto osservare nel riassumere le ricerche sinora compiute

La stessa complessità delle funzioni diencefalo-ipofisarie, e la larga e varia influenza che queste esercitano sulla vita vegetativa dell'organismo, rendono più difficile la ricerca e la delimitazione di particolari azioni delle singole parti del sistema; pertanto, anche sul meccanismo d'azione regolatrice ematica esercitata dalla regione diencefalo-ipofisaria, per ora è soltanto possibile avanzare alcune ipotesi di lavoro.

È stata ammessa l'esistenza di un centro diencefalico regolatore della emopoiesi, situato in vicinanza di quello termico, ma differente da esso; tale centro sarebbe in correlazione funzionale con l'ipofisi, così come altri centri. Per l'esistenza di tale centro deporrebbero i varii reperti sperimentali di leucocitosi nella puntura del diencefalo (Rosenow, Da Rin e Costa, Borchard, ecc.), di mancata leucocitosi dopo introduzione parenterale di sostanze proteiche in animali nei quali era stata praticata la sezione del midollo cervicale (Hoff e Linhardt), ecc. Concordano anche le osservazioni cliniche di leucoci-

tosi e di eritrocitosi nel parkinsonismo postencefalitico (Moser, ecc.), nelle emorragie del ventricolo (Hoff), nei traumi del capo (Elsching e Nonnenbruch), ecc.

Che oltre alla integrità ed al tono del centro diencefalico, anche gli increti ipofisari possano influenzare il quadro ematico, attraverso un'azione esercitata sul centro oppure direttamente, è dimostrato dagli esperimenti con somministrazione di preparati ipofisari e dalle lesioni limitate all'ipofisi. Ma per ora non è possibile chiarire se gli increti agiscono direttamente sugli organi emopoietici o con azione indiretta attraverso l'influenza regolatrice esercitata su i centri nervosi e sugli altri organi endocrini. È certo comunque, che si tratta di una vera e propria azione regolatrice sulla emopoiesi e non ad esempio, di una immissione di elementi ematici dai serbatoi, come avviene nell'azione adrenalinica acuta, per la continuità nel tempo dei reperti ottenuti in condizioni sperimentali. È stata pure ammessa un'azione ipofisaria modificante l'acidità gastrica e forse anche la formazione del principio gastrico antipernicioso; potrebbero essere dimostrativi in tal senso i reperti sperimentali d'iperacidità gastrica con somministrazione del lobo posteriore (Dodds, Ganet), di ipochilia gastrica in casi di insufficienza ipofisaria, con a volte reperti di anemia perniciosiforme (Snapper).

È ben nota l'azione regolatrice esercitata dal sistema diencefalo-ipofisario sui vari organi endocrini, responsabile anche di vari stati patologici (v. ad es. il mixedema ipofisario: Monasterio); viene quindi fatto di ammettere che attraverso l'azione esercitata ad esempio sulle surrenali, e particolarmente sulla tiroide, si possano avere variazioni del quadro ematico, e cioè rigenerazione eritrocitaria nella stimolazione di tali ghiandole con iperfunzione delle medesime, eritropenia quando tale stimolo regolatore sia insufficiente e si stabiliscano così fenomeni di ipofunzione ghiandolare (De Renzi e Lenzi). Appaiono però suggestive le esperienze di Flaks, Himmel e Zlotnik sull'azione di un ormone anteipofisario differente dall'ormone tireotropo e dotato di particolare azione emopoietica. Appaiono quindi possibili varie azioni del sistema diencefalo-ipofisario sulla ematopoiesi (fin ora appare meglio studiata la eritropoiesi che la leucopoiesi): *a*) azione di un probabile centro diencefalico regolatore della eritropoiesi; *b*) azione degli ormoni ipofisarii o dei centri diencefalici su glandole endocrine regolatrici dell'ematopoiesi (specialmente tiroide, surreni); *c*) regolazione ipofisaria della formazione dei principi gastrico ed epatico, ed attraverso questi, della eritropoiesi; *d*) azione diretta sul midollo osseo di un particolare ormone ipofisario.

Comunque prevalga l'una o l'altra delle particolari azioni del sistema diencefalo-ipofisario, secondo la maggior parte delle ricerche già citate, sembrerebbe che l'esaltazione funzionale in genere del sistema comporti un esaltamento della ematopoiesi mentre la insufficienza diencefalo-ipofisaria si accompagni ad anemia.

*
* *

Noi abbiamo studiato 16 casi di malattie diencefalo-ipofisarie: 6 obesità ipogenitaliche ipofisarie; 2 complesse discrinie ipofisarie con ipotiroidismo; 3 tumori del diencefalo dei quali 1 accompagnato da diabete insipido; 1 diabete insipido; 4 tumori ipofisari con acromegalia.

Casistica.

Caso I. — S. Giuseppe, di anni 14, studente, da Pisa, ammesso all'ambulatorio della Clinica Medica il 5 gennaio 1938.

Diagnosi clinica: Morbo di Frölich.

Notizie anamnestiche e cliniche: Padre con note di diatesi artritica; madre adiposa. Il paziente ha sofferto di difterite, morbillo e varicella. Alla nascita il paziente pesava 5 Kg. È sempre stato adiposo, ma verso i 7 anni l'adiposità è andata notevolmente aumentando.

Attualmente il paziente presenta notevole sviluppo dell'adipe sottocutaneo in tutto il corpo, ma con particolare predilezione all'addome, al bacino ed alle radici degli arti inferiori; presenta inoltre criptorchidismo sinistro.

5 gennaio 1938: *Ricambio energetico*: Età a. 14; peso Kg. 80; altezza cm. 158. Quoziente respiratorio 0.79. Metabolismo basale 2189. Diff. Benedict % + 9.3.

6 gennaio 1938: *Azione dinamico-specifica* (gr. 200 di carne): Variazioni O_2 %: 1 h. + 6.8; 2 h. + 11.8; 3 h. + 3.0.

Dati ematologici (14 gennaio 1938)

Sangue periferico: Gl. rossi 3.400.000; Hb. 73; val. glob. 1.08; gl. bianchi 5.700; piastrine 180.000.

Formula leucocitaria: Neutrofili 61 %; eosinofili 4 %; linfociti 26 %; monociti 9 %. Nota: Prevalgono le forme polisegmentate.

Resistenza globulare: Mx. 0.40; Mn. 0.50. *Tempo di emorragia*: 4'.

Eritrocitometria: Sangue midollare: Micron 5,16 : 24 per mille; M. 6,02 : 110 p. m.; M. 6,88 : 526 p. m.; M. 7,74 : 258 p. m.; M. 8,60 : 74 p. m.; M. 9,46 : 6 p. m.; M. 10,32 : 2 p. m.; valore medio diametrico: M. 7,11.

Sangue periferico: Micron 5,16 : 14 per mille; M. 6.02 : 100 p. m.; M. 6,88 : 576 p. m.; M. 7,74 : 258 p. m.; M. 8,60 : 2 p. m.; valore medio diametrico: M. 6,65.

Sangue midollare (V. Tabella).

Rapporto leuco-eritrogenetico 1,04
Rapporto immaturi-maturi 2,07

Caso II. — B. Maria, di anni 13, nubile, a. a. c., ammessa nell'Ospedale « Costanzo Ciano » di Livorno (Reparto Prof. Gerini) il 28 maggio 1938.

Diagnosi clinica: Morbo di Frölich.

Notizie anamnestiche e cliniche: Padre ricoverato in ospedale psichiatrico. Le mestruazioni non si sono ancora presentate. La paziente in questi ultimi tempi è andata frequentemente soggetta ad attacchi a tipo epilettico, i quali si sono ripetuti anche 5 volte in uno stesso giorno; ha inoltre accusato cefalea diffusa e vertigini. Pur essendo stata sempre abbastanza grassa, da pochi mesi è andata ingrassando maggiormente, e l'accrescimento di adipe si è manifestato con predilezione al bacino ed alle cosce.

Attualmente la paziente presenta faccia da bambola, sviluppo notevole del tessuto sottocutaneo, leggero torpore psichico.

Dati ematologici (4 giugno 1938).

Sangue periferico: Gl. rossi 3.660.000; Hb. 66; val. glob. 0,91; gl. bianchi 6.900; piastrine 165.000.

Formula leucocitaria: Neutrofili 61 %; eosinofili 0,5 %; basofili 1 %; linfociti 36 %; monociti 1 %; cellule istioidi 0,5 %. *Tempo di emorragia*: 4'.

Eritrocitometria: Sangue midollare: Micron 5,16 : 4 per mille; M. 6,02 : 80 p. m.; M. 6,88 : 476 p. m.; M. 7,74 : 276 p. m.; M. 8,60 : 148 p. m.; M. 9,46 : 16 p. m.; valore medio diametrico: Micron 7,33.

Sangue periferico: Micron 5,16 : 8 per mille; M. 6,02 : 90 p. m.; M. 6,88 : 516 p. m.; M. 7,74 : 292 p. m.; M. 8,60 : 84 p. m.; M. 9,46 : 10 p. m.; valore medio diametrico: Micron 7,22.

Sangue midollare:

Elementi nucleati per mm.^{3} 77.600
Rapporto leuco-eritrogenetico 1,43
Rapporto immaturi-maturi 2,47

Caso III. — V. Vasco, di anni 12, scolaro, da Cascina (Pisa), ammesso in Clinica Medica il 3 giugno 1938.

Diagnosi clinica: Morbo di Frölich.

Notizie anamnestiche e cliniche: Il paziente è stato operato di tonsillectomia e di tumore benigno alla regione ioidea all'età di 8 anni. Da circa 2 anni accusa intermittentemente dolore trafittivo alla nuca e lievi dolori in altre parti del corpo. Nell'atto della minzione il paziente soffre di dolori e bruciori al meato urinario.

Attualmente il paziente presenta faccia da bambolotto, sviluppo notevole dell'adipe sottocutaneo in corrispondenza dell'addome e del bacino, e criptorchidia sinistra: a destra il testicolo non ha ancora raggiunto il fondo dello scroto.

5 giugno 1938: *Ricambio energetico*: Età a. 12; peso Kg. 50; altezza cm. 154. Quoziente respiratorio 0.94. Metabolismo basale 1490. Valore Benedict 1697. Diff. Benedict % — 12.1.

11 giugno 1938: *Azione dinamico specifica* (gr. 200 di carne): Variazioni O_2 %: 1 h. + 6.4; 2 h. + 11.4; 3 h. + 11.

Dati ematologici (8 giugno 1938).

Sangue periferico: Gl rossi 4.810.000; Hb. 96; val. glob. 1.00; gl. bianchi 6.700; piastrine 260.000.

Formula leucocitaria: Neutrofili 59 %; eosinofili 3.5 %, basofili 0.5 %; linfociti 33.5 %, monociti 3.5 %.

Resistenza globulare: Mx. 0.40; Mn. 0.48.

Tempo di coagulazione: 9'. *Tempo di emorragia*: 3' 30''.

Eritrocitometria: Sangue midollare: Micron 5,16 : 12 per mille; M. 6,02 : 124 p. m.; M. 6,88 : 518 p. m.; M. 7,74 : 244 p. m.; M. 8,60 : 86 p. m.; M. 9,46 : 16 p. m. Valore medio diametrico: 7,15.

Sangue periferico: Micron 5,16 : 16 per mille; M. 6,02 : 88 p. m.; M. 6,88 : 590 p. m.; M. 7,74 : 256 p. m.; M. 8,60 : 46 p. m.; M. 9,46 : 4 p. m. Valore medio diametrico: M. 7,08.

Sangue midollare (V. Tabella).

Elementi nucleati per mm.^{3}	62.000
Rapporto leuco-eritrogenetico	1,25
Rapporto immaturi-maturi	2,87

Nota: Eritroblasti ortocromatici con granulazioni.

Caso IV. — B. Edera, di anni 22, nubile, a. a. c., da Carrara. Ammessa in Clinica Oculistica il 26 maggio 1937.

Diagnosi clinica: Ipogenitalismo ipofisario.

Notizie anamnestiche e cliniche: Nata da parto eutocico, è stata molto grassa durante tutta l'infanzia e la pubertà e solo dopo l'apparire delle mestruazioni è diminuita di peso ed ha assunto forme più armoniche. Le mestruazioni hanno avuto inizio all'età di 18 anni, e sono state sempre molto irregolari per quantità e per ricorrenza (una ogni 3-4 mesi). Accusa cefalea, insonnia.

Attualmente la paziente presenta psichicamente un leggero deficit mentale ed un temperamento strano; obiettivamente un deficiente sviluppo somatico con tendenza alla adiposità a tipo ipofisario.

30 giugno 1937: *Ricambio energetico*: Età a. 22; peso Kg. 51; altezza cm. 144. Quoziente respiratorio 0.83. Metabolismo basale 1246. Valore Benedict 1306. Diff. Benedict % — 4.6.

1 luglio 1937: *Azione dinamico-specifica* (gr. 200 di carne): Variazioni O_2 %: 1 h. + 14.2; 2 h. + 16.2; 3 h. + 18.1; 4 h. + 27.6.

Dati ematologici (22 febbraio 1938).

Sangue periferico: Gl. rossi 4.290.000; hb. 98; val. glob. 1.16; gl. bianchi 4.500; piastrine 235.000.

Formula leucocitaria: Neutrofili 71 %; eosinofili 1 %; basofili 1 %; linfociti 24 %; monociti 3 %.

Resistenza globulare: Mx. 0.38; Mn. 0.44. *Tempo di emorragia*: 2' 30''.

Eritrocitometria: Sangue midollare: Micron 5,16 : 20 per mille; M. 6,02 : 160 p. m.; M. 6,88 : 564 p. m.; M. 7,74 : 196 p. m.; M. 8,60 : 60 p. m.; valore medio diametrico: M. 6,97.

Sangue periferico: Micron 5,16 : 22 per mille; M. 6.02 : 144 p. m.; M. 6,88 : 500 p. m.; M. 7,74 : 240 p. m.; M. 8,60 : 92 p. m.; M. 9,46 : 2 p. m.; valore medio diametrico: M. 7,08.

Sangue midollare (V. Tabella).

Elementi nucleati per mm.³ 40.800
Rapporto leuco-eritrogenetico 1,95
Rapporto immaturi-maturi 4,55

Nota: Eritroblasti ortocromatici con granulazioni basofile.

Caso V. — Z. Tina, di anni 17, nubile, governante, da Treviso, ammessa in Clinica Medica il 2 gennaio 1938.

Diagnosi clinica: Distrofia adiposo-genitale.

Notizie anamnestiche e cliniche: Le prime mestruazioni sono comparse all'età di 15 anni, mantenendosi in seguito fortemente irregolari per ritmo, quantità e qualità. Accusa astenia notevole, anoressia, cefalea frontale quasi continua. Le mestruazioni, già molto irregolari, si sono fatte da un anno scarsissime e saltuarie, tanto che compaiono talvolta alla distanza di 2-3 mesi l'una dall'altra. Circa 2 mesi e mezzo fa comparve febbre elevata a 39°-39°,5, accompagnata da vomito frequente e cefalea tormentosa, della quale sintomatologia è andata migliorando: la febbre è rimasta sotto forma di leggera elevazione serotina, il vomito si è fatto meno frequente, i dolori e la cefalea meno intensi. In questi ultimi mesi la paz. è aumentata di peso di ben 12 Kg.

Attualmente la paz. presenta smagliature simili a quelle gravidiche alle braccia, alle natiche, alle coscie, sottocutaneo sviluppato specialmente in corrispondenza dell'addome, delle coscie del bacino, volto da « pupetta », collo pieno, con modico accenno a « collare di Venere ».

27 febbraio 1938: *Ricambio energetico*: Età anni 17; peso Kg. 58; altezza cm. 155. Quoziente respiratorio 1,00. Metabolismo basale 1444. Diff. Benedict % + 1.

15 marzo 1938: *Azione dinamico-specifica* (gr. 200 di carne): Variazione O_2 %: 1 h. + 1; 2 h. + 4,7; 3h. + 11,4; 4 h. — 0,5.

Dati ematologici (8 marzo 1938).

Sangue periferico: Gl. rossi 4.250.000; Hb 94; val. glob. 1,11; gl. bianchi 6600; piastrine 165.000.

Formula leucocitaria: Neutrofili 58 %; eosinofili 3 %; linfociti 37 %; prolinfociti 3 %; monociti 8 %. Nota: Prevalgono le forme poco segmentate.

Resistenza globulare: Mx. 0,48; Mn. 0,38. *Tempo di emorragia*: 3'.

Eritrocitometria: Sangue midollare: Micron 5,16 : 12 per mille; M. 6,02 : 92 p. m.; M. 6,88 : 468 p. m.; M. 7,74 : 278 p. m.; M. 8,60 : 136 p. m.; M. 9,46 : 14 p. m.; valore medio diametrico: M. 7,28.

Sangue periferico: Micron 5,16 : 8 per mille; M. 6,02 : 80 p. m.; M. 6,88 : 522 p. m., M. 7,74 : 276 p. m.; M. 8,60 : 104 p. m.; M. 9,46 : 10 p. m.; valore medio diametrico. M. 7,23.

Sangue midollare (V. Tabella):

Elementi nucleati per mm.³ 36.600
Rapporto leuco-eritrogenetico 1,84
Rapporto immaturi-maturi 4,38

Caso VI. — C. Vittorio, anni 17, da Livorno, ammesso all'ambulatorio della Clinica Medica il 28 giugno 1938.

Diagnosi clinica: Distrofia adiposo-genitale.

Notizie anamnestiche e cliniche: Il paziente fin dalla nascita è stato sempre adiposo. e il suo sviluppo somatico all'epoca della pubertà è stato esuberante, tanto da raggiungere le dimensioni attuali. (V. Ricambio energetico).

Attualmente il paziente presenta sviluppo corporeo notevole, adiposità a tipo femminile con accumuli di adipe prevalentemente ai fianchi e alle cosce, assenza di peli, micropenia.

29 giugno 1938: *Ricambio energetico*: Età a. 17; peso Kg. 109; altezza cm. 180. Quoziente respiratorio 0,83. Metabolismo basale 2579. Diff. Benedict % + 6,2.

Dati ematologici (29 giugno 1938).

Sangue periferico: Gl. rossi 4.080.000; Hb. 82; val. glob. 1,02; gl. bianchi 8900.

Formula leucocitaria: Neutrofili 49 %; eosinofili 4,5 %; linfociti 42 %; prolinfociti 1,5 %; monociti 2,5 %; istiociti 0,5 %.

Eritrocitometria: Sangue midollare: Micron 5,16 : 4 per mille; M. 6,02 : 18 p. m.; M. 6,88 : 406 p. m.; M. 7,74 : 398 p. m.; M. 8,60 : 162 p. m.; M. 9,46 : 12 p. m.; valore medio diametrico: M. 7,50.

Sangue periferico: Micron 6,02 : 24 per mille; M. 6,88 : 444 p. m.; M. 7,74 : 388 p. m.; M. 8,60 : 140 p. m.; M. 9,46 : 4 p. m.; valore medio diametrico: M. 7,44.
Sangue midollare (V. Tabella).

Elementi nucleati per mm.^{3}	98.000
Rapporto leuco-eritrogenetico	1,41
Rapporto immaturi-maturi	3,90

Caso VII. — T. Duilia, di anni 42, coniugata, tessitrice, da Navacchio, ammessa all'ambulatorio della Clinica Medica il 22 aprile 1938.

Diagnosi clinica: Mixedema ipofisario.

Notizie anamnestiche e cliniche: Circa 7 anni fa, dopo una gravidanza terminata con aborto al 6° mese, si manifestò nella paziente una cospicua adiposi, specialmente agli arti inferiori e all'addome, con notevole astenia: 2 anni dopo scomparvero le mestruazioni. La paziente è stata colta spesso da perdita della coscienza preceduta da completa, ma transitoria amaurosi. L'adiposi si è andata estendendo al volto, al collo, alle mammelle, la cute ha assunto un aspetto pachidermico, sono comparse sensazioni di freddo, irregolari elevazioni termiche, cefalea notturna intensa nella regione cervicale.

Attualmente la paziente presenta cute ispessita e con aspetto ittioide alle mani e ai piedi. Cianosi ai pomelli e alle labbra, notevolmente tumide, macroglossia, palpebre edematose, piorrea alveolare.

19 maggio 1938: *Ricambio energetico*: Età a. 42; peso Kg. 91.600; altezza cm. 160. Quoziente respiratorio 0,72; Metabolismo basale 1237. Diff. Benedict % — 24,1.

Dati ematologici (24 aprile 1938).

Sangue periferico: Gl. rossi 2.920.000; Hb. 68; val. glob. 1.17; gl. bianchi 11.000; piastrine 165.000.

Formula leucocitaria: Neutrofili 61,5 %; eosinofili 5,5 %; basofili 0,5 %; linfociti 24 %; metamielociti 2 %; monociti 6,5 %. Nota: Vari neutrofili con grosse granulazioni.

Anisocitosi: Vari linfociti con granulazioni.

Resistenza globulare: Mx. 0,42; Mn. 0,52. *Tempo di emorragia*: 5'.

Eritrocitometria: Sangue midollare: Micron 5,16 : 10 per mille; M. 6,02 : 42 p. m.; M. 6,88 : 414 p. m.; M. 7,74 : 286 p. m.; M. 8,60 : 214 p m.; M. 9,46 : 28 p. m.; M. 10,32 : 2 p. m.; valore medio diametrico: M. 7,49.

Sangue periferico: Micron 6,02 : 12 per mille; M. 6,88 : 398 p. m.; M. 7,74 : 342 p. m.; M. 8,60 : 240 p. m.; M. 9,46 : 8 p. m.; valore medio diametrico: M. 7,59.
Sangue midollare (V. Tabella).

Rapporto leuco-eritrogenetico	2.58
Rapporto immaturi-maturi	6,14

Nota: Presenza di numerosi eritroblasti ortocromatici con granulazioni basofile.

Caso VIII. — V. Annetta, di anni 35, colona, coniugata, da S. Romano (Lucca), ammessa in Clinica Medica l'11 gennaio 1938.

Diagnosi clinica: Discrinia diencefalo-ipofisaria.

Notizie anamnestiche e cliniche: La paziente è amenorroica dall'ultimo parto avvenuto due anni fa. Al parto seguì una forte metrorragia durata parecchie ore. Nei tre giorni seguenti la paziente ebbe febbre a 39° accompagnata da forte cefalea. Da allora ha accusato continuamente anoressia, astenia, facile faticabilità, torpore, sonnolenza: è divenuta pallida ed è dimagrita di qualche Kg. Circa un anno e mezzo fa la paziente ebbe una grave lipotimia che la costrinse al ricovero in un ospedale per due mesi.

Attualmente la paziente presenta cute con aspetto di cera vecchia, leggermente tumida, edemi palpebrali. Le mani ed i piedi sono tozze, con diametro trasverso aumentato e dita corte. Sistema pilifero poco sviluppato, mancante alle ascelle e scarsissimo al pube. Cranio torricefalico, capelli scarsi, ciglia e sopracciglia scarse, labbra tumide, lingua aumentata di volume. La paziente è molto sonnolenta, torpida, parla e risponde alle domande con molta lentezza.

Esame radiografico: Alterazioni in corrispondenza della sella turcica fanno deporre per l'esistenza di un tumore endosellare, non destruente, probabilmente un adenoma (?).

Pressione arteriosa: 85-60.

17 gennaio 1938: *Ricambio energetico*: Età a. 36; peso Kg. 57.500; altezza cm. 160. Quoziente respiratorio 0,97. Metabolismo basale 922. Diff. Benedict % — 31,7.

30 aprile 1938: *Azione dinamico-specifica* (gr. 200 di carne): Variazioni O_2 %: 1 h. + 30,2; 2 h. + 11,8; 3 h. + 8,9; 4 h. + 11,2.

DATI EMATOLOGICI (2 febbraio 1938).

Sangue periferico: Gl. rossi 3.590.000; Hb. 68; val. glob. 0,97; gl. bianchi 9100; piastrine 165.000.

Formula leucocitaria: Neutrofili 66 %; eosinofili 3,5 %; linfociti 24 %; monociti 5,5 %. Nota: Lieve anisocitosi.

Resistenza globulare: Mx. 0,40; Mn. 0,54. *Tempo di emorragia*: 3'.

Eritrocitometria: Sangue midollare: Micron 6,02 : 86 per mille; M. 6,88 : 474 p. m.; M. 7.74 : 284 p. m.; M. 8,60 : 146 p. m.; M. 9.46 : 10 p. m.; valore medio diametrico: M. 7,68.

Sangue periferico: Micron 5,16 : 14 per mille; M. 6,02 : 100 p. m.; M. 6,88 : 576 p. m.; M. 7,74 : 258 p. m.; M. 8,60 : 52 p. m.; valore medio diametrico: M. 7,08

Sangue midollare (V. Tabella).

Elementi nucleati per mm.^{3} 42.500
Rapporto leuco-eritrogenetico 1,95
Rapporto immaturi-maturi 7,06

Nota: Eritroblasti con granulazioni basofile. Rari megaloblasti (1,4 %).

CASO IX. — Suor Maria Rosaria B., da Livorno, ammessa in Patologia Medica il 17 luglio 1938.

Diagnosi clinica: Tumore endosellare.

Notizie anamnestiche e cliniche: La paziente sin da bambina ha presentato tendenza all'adiposità e dalla menopausa in poi si è verificato un sensibile aumento dell'adipe. Nel 1921 la paziente cominciò ad accorgersi che non vedeva più gli oggetti che fissava con l'occhio sinistro: l'occhio destro era normale. Le fu diagnosticata atrofia del nervo ottico per compressione operata dall'ipofisi aumentata di volume, per cui fu sottoposta ad irradiazioni della regione ipofisaria. 10 anni dopo cominciò ad esser compromessa la visione dell'occhio destro. Accusò inoltre cefalea, trafitture in senso fronto-occipitale, e accessi di vomito a tipo cerebrale. In questi ultimi anni la cefalea è andata diminuendo ed è comparsa una sensibile diminuzione del sonno.

4 agosto 1938: *Ricambio energetico*: Età a. 50; peso kg. 71, altezza cm. 150. Quoziente respiratorio 0,79. Metabolismo basale 1415. Diff. Benedict % + 2,6.

Azione dinamico-specifica (gr. 200 di carne): Variazioni di O_2 %: dopo 1 h. + 3,2; dopo 2 h. + 10,4: dopo 3 h. + 12,2.

DATI EMATOLOGICI (29 luglio 1938).

Sangue periferico: Gl. rossi 3.230.000; Hb. 82; val. glob. 1,28; gl. bianchi 3.600; piastrine 90.000.

Formula leucocitaria: Neutrofili 56,5 %; eosinofili 5 %; basofili 1 %; linfociti 32,5 %; monociti 5 %.

Resistenza globulare: Mx. 0,42; Mn. 0,54.

Eritrocitometria: Sangue midollare: Micron 6,02 : 16 per mille; M. 6.88 : 456 p. m.; M. 7,74 : 324 p. m.; M. 8,60 : 172 p. m.; M. 9,46 : 28 p. m.: M. 10,32 : 4 p. m.; valore medio diametrico M. 7,52.

Sangue periferico: Micron 5,16 : 4 per mille; M. 6,02 : 48 p. m.; M. 6,88 : 492 p. m.; M. 7,74 : 296 p. m.; M. 8,60 : 148 p. m.; M. 9,46 : 12 p. m.; valore medio diametrico M. 7,37.

Sangue midollare (V. Tabella).

Elementi nucleati per mm.^{3} 70.400
Rapporto leuco-eritrogenetico 1,60
Rapporto immaturi-maturi 3,40

Nota: Rari megaloblasti (2 %). Frequente granulobasofilia eritroblastica.

CASO X. — A. T., di anni 55, coniugata, a. a. c., da Tizzana (Pistoia), ammessa in Patologia Medica il 9 maggio 1938.

Diagnosi clinica: Tumore soprasellare con compressione ipofisaria.

Notizie anamnestiche e cliniche: La paziente ha avuto 2 gravidanze terminate con aborto provocato dall'ostetrico per imponenti disturbi generali. 10 anni or sono fu ricoverata in un ospedale psichiatrico per una forma di mania di persecuzione, della quale guarì dopo circa 4 mesi. Da quell'epoca cominciò ad accusare cefalea intermittente, riferita al sincipite, alla fronte ed agli occhi, cefalea che è andata progressivamte crescendo per frequenza ed intensità. La paziente ha avuto diuresi abbondante fin da piccola. Da 2 anni accusa dolore all'orecchio sinistro, con ronzii e diminuzione dell'udito, affievolimento della vista all'occhio sinistro; da 6 mesi è comparsa anche diplopia.

Attualmente la paziente non presenta niente di notevole all'esame obiettivo.

Esame radiologico del cranio: La regione sellare profondamente alterata, presenta la scomparsa delle clinoidi posteriori, la parete posteriore respinta in dietro, il pavimento sellare approfondito contro i seni sfenoidali, mentre la parete e le clinoidi anteriori sembrano normali.

10 maggio 1938: *Ricambio energetico*: Età a. 55; peso Kg. 82,200; altezza cm. 160. Quoziente respiratorio 0,79. Metabolismo basale 1469. Diff. Benedict % — 0,7.

11 maggio 1938: *Azione dinamico-specifica* (gr. 200 di carne): Variazioni O_2 %; 1 h. + 10,3; 2 h. + 19,3; 3 h. + 4,3.

DATI EMATOLOGICI (27 maggio 1938).

Sangue periferico: Gl. rossi 4.600.000; Hb. 96; val. glob. 1,04; gl. bianchi 7.500; piastrine 175.000.

Formula lecocitaria: Neutrofili 7,5 %; eosinofili 2,5 %; linfociti 23,5 %; monociti 2,5 %. Nota: Modico grado di anisocitosi. Numerosi linfociti con abbondante citoplasma e granulazioni.

Resistenza globulare: Mx. 0,40; Mn. 0,56. *Tempo di emorragia*: 2'.

Eritrocitometria: Sangue midollare: Micron 6,02 : 84 per mille; M. 6,88 : 656 p. m.; M. 7,74 : 228 p. m.; M. 8,60 : 28 p. m.; M. 9,46 : 4 p. m.; valore medio diametrico: M. 7,06.

Sangue periferico: Micron: 5,16 : 16 per mille; M. 6,02 : 62 p. m.; M. 6,88 : 622 p. m.; M. 7,74 : 234 p. m.; M. 8,60 : 56 p. m.; M. 9,46 : 10 p. m.; valore medio diametrico: M. 7,12.

Sangue midollare (V. Tabella).

Elementi nucleati per mm.³	19.400
Rapporto leuco-eritrogenetico	1,26
Rapporto immaturi-maturi	1,82

Nota: Eritroblasta basofilo istioide 1. Un eritroblasta policromatofilo istioide.

CASO XI. — M. Giulia, di anni 18, nubile, a. a. c., da Pisa, ammessa in Clinica Medica il 7 marzo 1938

Diagnosi clinica: Diabete insipido ed infantilismo da tumore soprasellare.

Notizie anamnestiche e cliniche: La madre ha avuto 3 gravidanze normali e 5 aborti. Lo sviluppo somatico della paziente è stato deficiente; all'età di 11 anni ha cominciato ad avvertire forte senso di sete, diuresi cospicua, saltuariamente cefalea frontale, vertigini e talora nausea e vomito: sovente insorgeva modica febbre che non superava i 37°,5. Ricoverata nel 1933 in questa Clinica eliminava da 5 a 6 litri di urina nelle 24 ore, con peso specifico di 1002-1004 e con circa gr. 2 % di NaCl. Migliorò in seguito ad una cura di pituitrina, per presentare nuove e frequenti ricadute negli anni successivi.

Attualmente la paziente presenta apparato scheletrico senza alterazioni imputabili a rachitismo; mancanza di ogni segno di risveglio puberale (gh. mammarie rudimentali, assenza di peli al pube e alle ascelle), cute sottile e poco elastica, pannicolo adiposo sottocutaneo molto scarso. Dopo 2 mesi dall'esame ematologico la paziente viene a morte con spiccate note di sachessia ipofisaria.

Esame radiologico del cranio: Segni di aumentata pressione endocranica, spiccata sottigliezza delle lamine ossee del cranio, sella turcica di proporzioni normali, a forma di mezzo cerchio, ad ampio ingresso.

Diagnosi anatomo-patologica: Tumore diencefalico comprimente l'ipofisi. Spiccate note di infantilismo ed atrofia nei vari organi. Broncopolmonite terminale.

7 aprile 1938: *Ricambio energetico*. Età a. 19; peso Kg. 34,400; altezza cm. 142. Quoziente respiratorio 0,93. Metabolismo basale 603. Valore Benedict 1138. Diff. Benedict % — 47.

8 aprile 1938: *Azione dinamico-specifica* (gr. 155 di carne): Variazioni O_2 %: 1 h. + 9,8; 2 h. + 16,9; 3 h. + 13,1.

DATI EMATOLOGICI (11 marzo 1938).

Sangue periferico: Gl. rossi 4.200.000; Hb. 84; val. glob. 1,00; gl. bianchi 4.000.

Formula leucocitaria: Neutrofili 47 %; eosinofili 8 %; basofili 1 %; linfociti 33 %; prolinfociti 2 %; monociti 9 %

Nota: Vari linfociti con granulazioni. Prevalgono le forme poco segmentate dei neutrofili.

Eritrocitometria: Sangue midollare: Micron 6,02 : 84 per mille; M. 6,88 : 400 p. m.; M. 7,74 : 278 p. m.; M. 8,60 : 210 p. m.; M. 9,46 : 28 p. m.; valore medio diametrico: M. 7,48.

Sangue periferico: Micron 6,02 : 40 per mille; M. 6,88 : 488 p. m.; M. 7,74 : 312 p. m.; M. 8,60 : 148 p. m.; M. 9,46 : 12 p. m.; valore medio diametrico: M. 7,39.

Sangue midollare (V. Tabella).

Rapporto leuco-eritrogenetico 1,62
Rapporto immaturi-maturi 6,94

12 maggio 1938: Gl. rossi 2.700.000; Hb. 33; gl. bianchi 3200.

Formula leucocitaria: Neutrofili 54 %; eosinofili 12 %; linfociti 31 %; cellule istioidi 2 %; monociti 1 %.

Caso XII. — R. Alda, di anni 30, nubile, a. a. c., ammessa all'Ospedale « Costanzo Ciano » di Livorno, reparto prof. Gerini, il 25 dicembre 1937.

Diagnosi clinica: Diabete insipido.

Notizie anamnestiche e cliniche: Padre luetico, morto per apoplessia cerebrale. La paziente ha avuto mestruazioni molto irregolari per intercorrenza, presentandosi a volte bimensilmente, a volte con forti ritardi. All'età di 17 anni fu affetta da coxite, della quale guarì in circa 3 anni; a 21 anni soffrì di pleurite essudativa a destra, che durò a lungo. Due anni orsono ebbe un attacco appendicolare complicato da peritonite circoscritta. Fin da bambina ha accusato sete intensa ed ha emesso grandi quantità di urina, arrivando a bere perfino 20 litri per notte. In questi ultimi tempi, tanto la quantità di liquido emesso, quanto di quello introdotto per la sete, sono andati diminuendo, ed ora la quantità si aggira sui 18 litri nelle 24 ore. Ha accusato spesso cefalea.

Attualmente la paziente presenta cute arida, scarsamente sollevabile in pliche, sottocutaneo scarsissimo, struttura scheletrica regolare, ma ipoevoluta.

Dati ematologici (14 giugno 1938).

Sangue periferico: Gl. rossi 3.360.000; Hb. 45; val. glob. 0,68; bl. bianchi 8.100; piastrine 225.000.

Formula leucocitaria: Neutrofili 77,5 %; eosinofili 2 %; linfociti 19 %; monociti 1,5 %.

Tempo di emorragia: 2'30".

Eritrocitometria: Sangue midollare: Micron 6,02 : 10 per mille; M. 6,88 : 550 p. m.; M. 7,74 : 298 p. m.; M. 8,60 : 138 p. m.; M. 9,46 : 4 p. m.; valore medio diametrico: M. 7,37.

Sangue periferico: Micron 5,16 : 4 per mille; M. 6,02 : 12 p. m.; M. 6,88 : 592 p. m.; M. 7,74 : 272 p. m.; M. 8,60 : 116 p. m.; M. 9,46 : 4 p. m.; valore medio diametrico: M. 7,80.

Sangue midollare (V. Tabella).

Elementi nucleati per mm.^{3} 68.400
Rapporto leuco-eritrogenetico 2,25
Rapporto immaturi-maturi 1,75

Nota: Anisocitosi, anisocromia. Granulobasofilia eritroblastica intensa. Rari megaloblasti.

Caso XIII. — L. Iris, di anni 14, nubile, a. a. c., da La Spezia. Ammessa in Clinica il 14 novembre 1938.

Diagnosi clinica: Acromegalia.

Notizie anamnestiche e cliniche: La paziente ha presentato mestruazioni irregolari per ritmo. Da circa 2 anni ha accusato senso di tremore continuo agli occhi, ed è andata soggetta ad attacchi epilettiformi: precede una aura sensitiva rappresentata dalla sensazione di una scossa elettrica lungo il rachide, insorge poi l'attacco con contrazione tonico- cloniche degli arti, congestioni del volto, salivazione abbondante, e qualche volta morsicature della lingua: la paziente si risolleva da tale stato senza ricordare nulla di quanto è accaduto. Tali attacchi si ripetono quasi mensilmente.

Attualmente la paziente presenta mucose visibili, lievemente cianotiche, e netti accenni acromegalici al volto ed alle estremità.

Esame radiografico: Sella turcica voluminosa: tutti i diametri sono aumentati.

17 novembre 1938: *Ricambio energetico*: Età a. 14; peso Kg. 49; altezza cm. 157. Quoziente respiratorio 0,70. Metabolismo basale 1941. Valore Benedict 1384. Diff. Benedict % + 40,2.

Dati ematologici (21 novembre 1938).

Sangue periferico: Gl. rossi 4.100.000; Hb. 92; val. glob. 1,12; gl. bianchi 5.800; piastrine 140.000.

Formula leucocitaria: Neutrofili 71 %: eosinofili 1 %; linfociti 22 %; monociti 6 %.

Resistenza globulare: Mx. 0,38; Mn. 0,46. *Tempo di emorragia*: 3'30".

Eritrocitometria: Sangue midollare: Micron 5,16 : 6 per mille; M. 6,02 : 134 p. m.; M. 6,88 : 622 p. m.; M. 7,74 : 198 p. m.; M. 8,60 : 36 p. m.; M. 9,46 : 4 p. m.; valore medio diametrico: M. 6,99.

Sangue periferico: Micron 5,16 : 20 per mille; M. 6,02 : 182 p. m.; M. 6,88 : 630 p. m.; M. 7,74 : 158 p. m.; M. 8,60 : 10 p. m.; valore medio diametrico: M. 6,84.

Sangue midollare (V. Tabella).

Rapporto leuco-eritrogenetico 1,58
Rapporto immaturi-maturi 3,38

Nota: Granulazioni basofile eritroblastiche.

CASO XIV. — B. Giuseppe, di anni 44, celibe, sottufficiale marittimo, da Isola d'Elba. Ammesso in Clinica il 25 novembre 1937.

Diagnosi clinica: Acromegalia.

Notizie anamnestiche e cliniche: Il paziente non ha mai sofferto di alcuna affezione degna di nota. Circa 13 anni fa cominciò a notare un aumento di volume delle mani, dei piedi e del volto, lento e progressivo fino alle dimenzioni attuali. A questa sintomatologia da circa 5 mesi si sono aggiunti dolori ad un arto inferiore, diminuzione delle forze, esaltamento dell'appetito sessuale, e diuresi abbondante. Da due mesi è comparsa cefalea che il paziente attribuisce ad una caduta nella quale battè fortemente l'occipite.

Attualmente il paziente presenta il tipico aspetto acromegalico.

Diagnosi radiologica: Sella ingrandita. Probabile tumore endosellare.

27 novembre 1937: *Ricambio energetico*: Età a. 44; peso Kg. 91; altezza cm. 174. Quoziente respiratorio 0,63. Metabolismo basale 2337. Diff. Benedict % + 23,9.

DATI EMATOLOGICI (28 novembre 1937).

Sangue periferico: Gl. rossi 4.590.000; Hb. 80; val. glob. 0,88; gl. bianchi 4.000.

Formula leucocitaria: Neutrofili 43,5 %; eosinofili 3,5 %; linfociti 42,5 %; monociti 5,5 %; metamielociti neutrofili 5 %.

Sangue midollare (V. Tabella).

Rapporto leuco-eritrogenetico 0,82
Rapporto immaturi-maturi 2,33

CASO XV. — T. Renato, di anni 42, coniugato, pollaiolo, da Pisa, ammesso all'ambulatorio della Clinica Medica l'8 giugno 1938.

Diagnosi clinica: Acromegalia.

Notizie anamnestiche e cliniche: Da militare ha presentato delle ulcere sospette nella regione genitale. L'inizio della malattia attuale risale, secondo il paziente, a circa 10 anni fa, epoca in cui cominciò ad accusare astenia, facile esauribilità e vide comparire un abnorme ingrossamento dei segmenti distali degli arti superiori e inferiori nonchè della mandibola, degli ossi zigomatici e delle tettoie ipocondriache. L'aumento di volume è andato gradatamente crescendo fino a raggiungere le notevoli dimensioni attuali.

Attualmente il paziente presenta il classico quadro obiettivo dell'acromegalico. Radiograficamente spiccatissimo ingrandimento della sella. Diagnosi radiologica: Tumore endosellare.

8 giugno 1938: *Ricambio energetico*: Età a. 42; peso Kg. 89,500; altezza cm. 176. Quoziente respiratorio 0,80. Metabolismo basale 2245. Diff. Benedict % + 18,5.

DATI EMATOLOGICI (8 giugno 1938).

Sangue periferico: Gl. rossi 4.070.000; Hb. 92; val. glob. 1,15; gl. bianchi 4.600.

Formula leucocitaria: Neutrofili 52,5 %; eosinofili 10 %; linfociti 26 %; monociti 6,5 %.

Resistenza globulare: Mx. 0,40; Mn. 0,52. *Tempo di emorragia*: 5'.

Eritrocitometria: Sangue midollare: Micron 6,02 : 28 per mille; M. 6,88 : 280 p. m.; M. 7,74 : 344 p. m.; M. 8,60 : 228 p. m.; M. 9,46 : 44 p. m.; M. 10,43 : 6 p. m.; valore medio diametrico: M. 7,18.

Sangue periferico: Micron 6,02 : 16 per mille; M. 6,88 : 392 p. m.; M. 7,74 : 340 p. m.; M. 8,60 : 228 p. m.; M. 9,46 : 24 p. m.; valore medio diametrico: M. 7,51.

Sangue midollare.

Elementi nucleati per mm.³ 58.000
Rapporto leuco-eritrogenetico 1,28
Rapporto immaturi-maturi 5,02

Nota: Eritroblasti ortocromatici con granulazioni. Politipia degli elementi della serie eritroblastica.

CASO XVI. — P. Andreina, anni 21, nubile, lavandaia, da Asciano (Pisa), ammessa in Clinica Medica il 27 giugno 1938.

Diagnosi clinica: Acromegalia.

Notizie anamnestiche e cliniche: La paziente riferisce di aver avuto sempre, fin da piccola, le mani ed i piedi piuttosto voluminosi e le linee del volto piuttosto accentuate. In questi ultimi mesi le mestruazioni, che erano iniziate tardivamente all'età di 16 anni ed erano sempre state irregolari per intercorrenza (ogni 2-3 mesi), sono mancate completamente, anche l'ingrossamento a carico delle estremità e del volto si è accentuato accompagnandosi a discreto senso di astenia.

Attualmente la paziente presenta le tipiche note obiettive dell'acromegalia.

9 luglio 1938: *Ricambio energetico*: Età a. 21; peso Kg. 83,300; altezza cm. 163. Quoziente respiratorio 0,82. Metabolismo basale 2115. Diff. Benedict % + 27,7.

Azione dinamico-specifica (gr. 200 di carne): Variazioni O_2 %: dopo 1 h + 8,4: dopo 2 h. + 1,8; dopo 3 h. + 9,8.

DATI EMATOLOGICI (3 luglio 1938).

Sangue periferico: Gl. rossi 4.210.000; Hb. 86; val. glob. 1,02; gl. bianchi 5.200; piastrine 240.000.

Formula leucocitaria: Neutrofili 57 %; eosinofili 2 %; linfociti 36 %; monociti 5 %.

Resistenza globulare: Mx. 0,36, Mn. 0,42. *Tempo di emorragia*: 3'.

Eritrocitometria: Sangue midollare: Micron 5,16 : 20 per mille; M. 6,02 : 32 p. m.; M. 6,88 : 520 p. m.; M. 7,74 : 268 p. m.; M. 8,60 : 160 p. m.; valore medio diametrico: M. 7,32.

Sangue periferico: Micron 6,02 : 28 per mille; M. 6,88 : 692 p. m.; M. 7,74 : 692 p. m.; M. 8,60 : 44 p. m.; M. 9,46 : 4 p. m.; valore medio diametrico: M. 7,19.

Sangue midollare (V. Tabella).

Elementi nucleati per mm.³ 65.600
Rapporto leuco-eritrogenetico 1,40
Rapporto immaturi-maturi 3,27

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE.

Nei casi di distrofia adiposo-genitale da noi studiati, abbiamo rilevato un tempo di emorragia lievemente prolungato, tendenza alla diminuzione delle emazie circolanti, con valore globulare frequentemente aumentato, modesta diminuzione della resistenza globulare, particolarmente della minima; venivano invece rilevati i segni midollari di una eritropoiesi generalmente normale o lievemente aumentata. Il numero dei leucociti appariva frequentemente ma modestamente diminuito, particolarmente i neutrofili, mentre si notava una lieve linfocitosi. La granulocitopoiesi midollare appariva normale o modestamente depressa, mentre la linfocitopoiesi tendeva all'aumento.

Fra i quadri ematici imputabili ad affezioni diencefalo-ipofisarie, quello della distrofia adiposo-genitale appare quindi poco notevole. Come già abbiamo rilevato mentre i reperti della letteratura, generalmente di singoli casi, appaiono in notevole contrasto, noi non abbiamo osservato spiccate deviazioni dalla norma, tranne una frequente ma modesta tendenza all'aumento della eritropoiesi e della linfocitopoiesi con deficienza della granulocitopoiesi.

In 2 casi di ipopituitarismo (casi VII ed VIII), uno con insufficienza poliendocrina e l'altro con insufficienza secondaria della tiroide (mixedema ipofisario), si notavano quadri ematologici pressochè simili, ma con maggiore evidenza delle anomalie nel mixedema ipofisario. Il tempo di emorragia appariva prolungato. Si rilevava eritropenia, con emoglobinopenia non proporzionale ed alto valore globulare, diminuita resistenza globulare, diminuita eritropoiesi midollare con spiccata granulobasofilia eritroblastica e con scarsa megaloblastosi in uno dei casi, era presente leucocitosi neutrofila ed

	I Distrofia adip. genit.	II Distrofia adip. genit.	III Distrofia adip. genit.	IV Distrofia adip. genit.	V Distrofia adip. genit.	VI Distrofia adip. genit.	VII Mixed. ipofis.	VIII Tumore endosel.
Emoistioblasti	—	0.2	0.4	1.0	0.1	0.8	0.6	1.3
Istiociti	0.2	—	0.2	—	—	—	0.2	0.2
Emocitoblasti	1.8	0.4	0.4	1.0	0.3	1.2	0.4	1.0
Mieloblasti proneutr.	0.8	0.4	0.8	1.2	1.4	0.4	1.0	1.3
» proeos.	—	—	—	—	—	—	0.2	0.3
Promielociti neutr.	2.8	2.4	1.8	3.6	2.1	4.0	6.2	6.4
» eos.	0.4	—	0.4	—	—	0.2	0.6	1.0
Mielociti neutr.	12.2	18.0	18.02	24.8	18.9	22.0	17.6	17.7
» eos.	1.2	1.0	0.8	4.2	1.2	1.8	1.2	2.0
» bas.	—	0.2	—	0.2	—	0.4	—	0.8
Metamielociti neutr.	13.6	18.2	15.2	15.0	26.9	15.2	30.0	24.4
» eos.	2.0	1.0	2.4	2.2	1.5	1.0	2.0	1.2
Proeritroblasti	0.6	0.8	0.2	0.4	0.2	1.0	0.8	0.5
Eritroblasti bas.	5.0	8.6	5.2	3.0	3.5	11.6	4.6	7.0
» policr.	21.4	17.0	16.0	12.8	15.7	15.4	15.6	10.2
» ortocr.	4.6	2.4	10.0	10.0	8.8	3.8	1.8	10.7
Megacariociti	0.2	—	1.0	0.4	0.5	0.2	2.6	1.0
Monoblasti	—	—	—	—	—	—	—	—
Linfoblasti	0.2	—	—	—	—	0.2	—	—
Prolinfociti	0.4	0.6	1.2	1.4	0.3	0.8	0.6	0.3
Polin. neutr.	26.8	24.0	20.2	14.0	15.7	14.0	7.4	9.8
» eos.	1.6	0.2	1.2	1.4	1.2	0.8	1.8	1.0
» bas.	0.6	0.2	—	0.2	0.1	0.4	1.0	0.3
Linfociti	2.2	3.6	3.8	1.6	0.8	4.8	2.8	1.3
Monociti	1.4	0.8	0.6	0.8	0.8	0.4	1.0	—
R. leuco-eritrog.	1.04	1.43	1.25	1.95	1.84	1.41	2.58	1.95
R. immat.-maturi	2.07	2.47	2.87	4.55	4.38	3.90	6.14	7.06

	IX Tumore endosel.	X Tumore sopras.	XI Tumore sopras.	XII Diabete insipido	XIII Acromegalia	XIV Acromegalia	XV Acromegalia	XVI Acromegalia
Emoistioblasti	0.2	1.4	0.4	0.4	0.2	0.8	0.8	0.4
Istiociti	—	0.8	—	0.2	0.2	—	0.2	0.2
Emocitoblasti	0.6	0.6	1.4	0.4	0.4	—	1.0	0.6
Mieloblasti proneutr.	0.4	1.2	0.6	0.4	1.6	2.0	—	0.8
» proeos.	—	—	—	—	—	—	—	—
Promielociti neutr.	2.8	3.0	5.4	2.2	3.2	—	1.8	2.4
» eos.	0.2	0.2	—	—	1.8	—	—	0.2
Mielociti neutr.	18.0	13.4	29.0	11.4	16.0	10.0	15.8	15.6
» eos.	2.6	2.2	2.8	1.4	4.8	1.6	4.2	1.6
» bas.	0.4	—	0.2	0.6	0.4	—	0.2	—
Metamielociti neutr.	20.2	12.8	12.0	26.6	15.8	14.0	19.0	20.6
» eos.	2.2	1.0	2.0	0.6	3.0	3.6	3.6	1.0
Proeritroblasti	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	2.0	0.4	0.6
Eritroblasti bas.	4.2	9.8	6.2	3.8	6.0	6.0	4.6	6.2
» policr.	14.0	9.0	14.8	12.0	16.6	16.0	18.2	14.6
» ortocr.	10.2	7.8	10.8	2.6	6.6	14.0	11.6	8.8
Megacariociti	0.2	0.6	1.2	—	0.4	0.4	1.2	0.6
Monoblasti	—	—	—	—	—	—	0.2	—
Linfoblasti	0.2	—	—	—	—	0.2	0.2	0.4
Prolinfociti	1.0	0.6	0.4	0.2	0.2	0.6	0.4	2.0
Polin. neutr.	14.8	31.0	5.0	29.4	18.2	8.0	7.6	13.2
» eos.	1.0	1.4	2.8	1.4	2.0	1.0	1.4	2.2
» bas.	0.2	0.2	0.6	0.2	0.2	—	—	—
Linfociti	5.6	1.6	3.4	5.2	2.0	17.8	5.4	6.6
Monociti	0.8	1.2	0.8	0.2	0.2	2.0	2.2	1.4
R. leuco-eritrog.	1.60	1.26	1.62	2.25	1.58	0.82	1.28	1.40
R. immat.-maturi	3.40	1.82	6.84	1.75	3.38	2.33	5.02	3.27

anche modesta eosinofilia, con aumentata granulocitopoiesi midollare. Tali reperti ematologici apparivano simili a quelli descritti da De Renzi e Lenzi nell'ipotiroidismo.

In un caso di tumore ipofisario comprimente il chiasma (oss. IX), e con sintomatologia datante da circa 18 anni, è stata rilevata una anemia ipercromica, con piastrinopenia, leucopenia con eosinofilia e linfocitosi relativa, mentre i reperti midollari deponevano per una anomala maturazione eritrocitaria con depressa granulocitopoiesi neutrofila.

In un caso di obesità diencefalo-ipofisaria da tumore diencefalico (oss. X), con compressione dell'ipofisi (prevalentemente del lobo posteriore), abbiamo notato un modico aumento degli eritrociti e della emoglobina, con diminuita resistenza globulare, diminuzione della ematopoiesi midollare in genere con relativa aumentata eritropoiesi e diminuita granulocitopoiesi, mentre il quadro periferico leucocitario appariva normale. In un altro caso di tumore diencefalico (caso XI), con diabete insipido ed infantilismo, e già evolvente verso la cachessia ipofisaria, abbiamo notato in un primo tempo una quantità quasi normale di emazie e di emoglobina, neutropenia, eosinofilia e linfocitosi relativa, mentre il quadro midollare deponeva per una aumentata eritropoiesi ed una depressa granulocitopoiesi neutrofila. In un secondo tempo, quando si è aggravata la cachessia ipofisaria, è stata rilevata una anemia a tipo aplastico.

In un altro diabete insipido (oss. XII) è stato notato un modesto stato di anemia ipocromica con neutrofilia, e depressa ed anomala eritropoiesi, con accelerata maturazione della serie granulocitica.

In 4 casi di acromegalia abbiamo notato una quantità di emazie circolanti e di emoglobina normale o leggermente aumentata, con leucopenia prevalentemente neutrofila e con un reperto midollare di eritropoiesi e linfopoiesi normale od aumentata, con depressa granulocitopoiesi. Tali reperti ematici apparivano quindi simili a quelli da noi descritti nell'ipertiroidismo.

Appare molto difficile delineare quadri emato-midollari corrispondenti a singole alterazioni del sistema diencefalo-ipofisario, poichè si rilevano comportamenti notevolmente diversi, particolarmente del quadro ematico periferico, in uguali alterazioni del sistema (ad es. nella distrofia adiposo-genitale, ed anche in varie sindromi diencefalo-ipofisarie da tumore del diencefalo), fatti che concordano con le diversità di conclusioni della letteratura e che probabilmente si spiegano con la evoluzione locale del processo morboso causa della sindrome.

Allo scopo di delineare qualche ipotesi di lavoro, si può considerare la possibilità che i processi morbosi, particolarmente quelli a tipo neoplastico, possano in un primo tempo agire sui centri diencefalici o sul parenchima ipofisario come uno stimolo meccanico eccitatorio ed in un secondo tempo comprimendo possano diminuire le capacità funzionali. D'altra parte, se è ammissibile l'esistenza di centri diencefalici inibitori ed eccitatori della ematopoiesi, potrebbe anche darsi che nella sua evoluzione il processo morboso agisca prima sull'una e poi sull'altra specie di centri. Tali ipotesi, come anche la possibilità di un esaurimento dell'attività midollare a lungo stimolata, possono contribuire a spiegare le varietà dei quadri ematici nelle sindromi diencefalo-ipofisarie.

Una prima osservazione che si può dedurre dall'insieme delle nostre ricerche è che in condizioni di funzionalità ipofisaria probabilmente aumentata (acromegalia oss. XIII, XIV, XV e XVI), aumentano parimenti la eritropoiesi e la linfocitopoiesi, mentre diminuisce la resistenza globulare e la gra-

nulocitopoiesi. Viceversa in condizioni di deficienza funzionale del sistema (mixedema ipofisario oss. VII, insufficienza poliendocrina oss. VIII, diabete insipido oss. XII), si nota una diminuita eritropoiesi con tendenza alla macrocitosi, con notevolte granulobasofilia eritroblastica, in qualche caso (VIII, IX, XII) con scarsa megaloblastosi, emoglobinopenia con anemia ipercromica, granulocitosi e granulocitopoiesi aumentata, particolarmente la eosinofila, più raramente si ha invece una anemia ipocromica (caso XII) ed una ipofunzione granulocitopoietica (caso IX). Il fatto che a volte si hanno quadri ematici differenti in casi con la stessa sintomatologia clinica, non basta a diminuire l'importanza di tale rilievo. Infatti, se consideriamo i casi XI e XII, i quali, pur presentando ambedue un diabete insipido, si orientavano verso i due quadri da noi descritti, rileviamo nel primo la presenza di un tumore diencefalico, che nel secondo non è stato dimostrato, ed abbiamo visto come i tumori del diencefalo, anche se l'ipofisi è compressa, possano dar luogo almeno in primo tempo ad una aumentata eritropoiesi ed a depressione della granulocitopoiesi, ecc.

Piuttosto è da rilevarsi con particolare attenzione l'evoluzione del quadro ematico durante il decorso della malattia, evoluzione che può spiegarci ad es. le eritrocitosi e le anemie notate dai vari AA. per l'appunto nei tumori del sistema diencefalo-ipofisario, nelle distrofie adiposo-genitali, ecc. Infatti nel caso XI abbiamo notata dapprima una eritropoiesi aumentata con normale quantità di emazie circolanti, ed in un secondo tempo un quadro ematico di anemia ipocromica a tipo ipoplastico. Questa osservazione può far ammettere in linea d'ipotesi che o per l'evoluzione della malattia — che nel nostro caso ha evoluto verso la cachessia ipofisaria — si abbia una deficienza della stimolazione eritropoietica esercitata dal sistema diencefalo-ipofisario, oppure che il midollo, a lungo stimolato, esaurisca la sua potenzialità riproduttiva. Tali ipotesi possono spiegarci la varietà di reperti notati nella grave insufficienza ipofisario (Di Guglielmo, Lucacer, Zondek, Monguio).

Allo stato attuale delle conoscenze appare prematuro trarre delle conclusioni fra le funzioni esercitate dalle singole parti del sistema diencefalo-ipofisario ed il quadro emato-midollare, conclusioni che potranno essere tratte sopratutto da ricerche sperimentali. Possiamo solo rilevare che in linea generale l'iperfunzione di singole parti del sistema, provocate dai più vari fattori (stimoli meccanici, stati iperplastici e neoplastici, iperfunzioni compensatorie, ecc.), eccitano la eritropoiesi e deprimono la granulocitopoiesi, mentre il contrario avviene negli stati ipofunzionali, anche parziali, del sistema diencefalo-ipofisario. Tale rilievo può esser fatto solo in linea generale, poichè appare anche ammissibile l'esistenza di centri inibitori dell'eritropoiesi, lesioni dei quali, ad es. da parte di tumori diencefalici, possono dar luogo a quadri diversi.

Le deviazioni dalla normale ematopoiesi non si possono attribuire esclusivamente ad un diretto risentimento midollare della turbata regolazione diencefalo-ipofisaria, ma vanno considerate in relazione al perturbamento risentito da tutta la costellazione endocrina regolatrice dell'ematopoiesi, e particolarmente della tiroide. Come già abbiamo ricordato nella prima parte di questo lavoro, alla ipofunzione ed alla iperfunzione tiroidea corrispondono quadri emato-midollari analoghi a quelli descritti nelle disfunzioni diencefalo-ipofisarie, quadri anche meglio delineati, per la minore complessità funzionale della tiroide in confronto al sistema diencefalo-ipofisario. È della azione emopoietica tiroidea, esercitata sotto l'influsso della regolazione ipofisaria, va tenuto notevole conto, per quanto le ricerche sperimentali di

Flaks, Himmel e Zlotnik, abbiano anche dimostrata l'azione emopoietica diretta di un ormone anteipofisario differente dall'ormone tireotropo.

Comunque la regolazione diencefalo-ipofisaria del quadro ematologico sembra assumere oggi una spiccata importanza, che per ora si limita alle particolarità ematologiche delle varie discrinie, ma che probabilmente potrà assumere un notevole significato nella patogenesi di alcune malattie del sangue e degli organi emopoietici.

RIASSUNTO.

L'A. ha studiato i reperti mielo-ematici in 16 casi di diencelalo-ipofisopatie. In 6 casi di obesità ipogenitaliche ipofisarie le modificazioni del quadro emato-midollare erano poco notevoli. Veniva rilevato in genere una modesta tendenza all'aumento dell'eritropoiesi e della linfocitopoiesi con depressa granulocitopoiesi. I rilievi di maggiore importanza, in 2 osservazioni di funzionalità ipofisaria notevolmente depressa con insufficienza poliendocrina, erano i seguenti: eritropenia ipercromica normo o macrocitica, modesta leucocitosi neutrofila ed eosinofila, con maggiore attività granulocitopoietica midollare ed eritropoiesi depressa ed atipica per la presenza di granulo-basofilia eritroblastica ed in un caso di scarsa megablastosi. Uguali reperti sono stati notati in una osservazione di diabete insipido ed in una di tumore endosellare, ove però si aveva anche depressa granulocitopoiesi. In due osservazioni di tumore soprasellare con compressione dell'ipofisi è stato notato un acceleramento della eritropoiesi con diminuita granulocitopoiesi; in un caso però si manifestava in un secondo tempo uno stato anemico a tipo aplastico, in seguito alla comparsa di cachessia ipofisaria. In 4 osservazioni di acromegalia veniva notata una modesta eritrocitosi, a volte microcitica, e leucopenia prevalentemente neutrofila, con reperti midollari di eritropoiesi accentuata e linfocitopoiesi normale od aumentata, con depressa granulocitopoiesi.

BIBLIOGRAFIA

Baena Baena V. *Blut und vegetative Regulierung. Einfluss der diencephalischen Zentren auf die Regeneration des Blutbildes.* Archivos Cardiol., 15, 170, 1934.

Bardachzi. Prager med. Wschr., n. 17, 1909.

Baserga A. *Poliglobulie da lesioni diencefalo-ipofisarie.* Polici. Sez. Med., n. 1, p. 17, 1934.

Bastai P. *Anemia da carenza ormonica.* Minerva Med., n. 14, p. 481, 1932.

Bauer. Die Konshat. Disp. zu inn. Krank., 1921.

Borchard. Klin. Woch., 2440, 1928.

Callerio. Boll. Soc. Med.-Chir., Pavia, 1929.

Calligaris G. *Cervello ed ematopoiesi.* La Riforma Med, p. 1595, 1928.

Castex M. R. Prensa med. Argent., 30 ottobre 1929.

Id. El Hospital Argent., 30 dicembre 1930.

Clemente G. *Variazioni ematologiche conseguenti alla irradiazione ipofisaria.* Folia Med., 18, 738, 1932.

De Renzis. *Il quadro mielo-ematico nell'iposurrenalismo.* Policlinico, Sez. Med., 1939.

Id. *Variazioni ematologiche conseguenti alla irradiazione dell'ipofisi nell'uomo.* Folia Med., 7, p. 451-573, 1928.

Condorelli L. Endocrinol. e Pat. Cost., vol. III, pag. 124, Trattato di Cecconi e Micheli, 1928.

Costantini. Il Policlinico, Sez. Med., p. 251, 1931.

Crosetti. Arch. Scien. Med., p. 98, 1929.

Cushing. Bull. Johns Hopkins Hosp., 50, 1932.

Da Rin O. e Costa L. *Influenza del sistema nervoso vegetativo centrale sul quadro ematico.* Clin. Med. Ital., 65, 303, 1934.

Decourt J., Mathieu P., Blaire G. *Erythrémie du tipe Geisböck. Échec de la radiothérapie de la région infundibulohypophysaire. Rémission sous l'influence de la radiothérapie osseuse et splénique.* Bull. Soc. méd. Hôp., 53, 807, 1937.

DELELLE e OLLINO. Cit. da MICHELAZZI.
DE RENZI S. *Sulla granulobasofilia eritroblastica midollare in alcune discrinie.* Soc. Med.-Chir. Pisa, giugno 1938.
ID. *Il quadro mielo-ematico nell'iposurrenalismo.* Policlinico, Sezione Medica, 1939.
DE RENZI S. e FUORTES T. *Reperti mielo-ematici nel normale.* Rassegna di Fisiopat. Clinica e Terapeut., n. 5, 1938.
DE RENZI S. e LENZI E. *Il quadro ematico midollare e periferico nelle discrinie tiroidee.* Il Policlinico, Sez. Medica, 1938.
DODDS E., HILLS G., NOBLE R. and WILLIAMS P. *The posterior lobe of the pituitary gland. Its. relationship to the stomach and te the blood picture.* Lancet, I, 1099, 1935.
DOLL H. u. ROTSCHILD. *Familiares Auftretren von Polycythaemia rubra in Verbindung mit chorea progressiva hereditaria.* Klin. Wschr., n. 52, p. 2580, 1922.
DURAND. La verità medica, giugno 1932.
EXNER. Mitt. a. d. Greuzgeld, Med. u. Ch., Bd., 1909.
FALTA. *Le malattie delle ghiandole sanguigne.* Soc. Ed. Libraria, Milano, 1923.
FANCONI. *Familiare infantile perniciosaartige Anaemie.* Jahrbuch f. Kinderheilk, Bd. CXVII, 1927.
FIESCHI A. *Ricerche sulle leucemie. L'azione dell'ormone retroipofisario.* Soc. Med.-Chir. di Pavia, 25 maggio 1934.
FLAKS S., HIMMEL et ZLOTNIK. *Sur l'existence d'un hormone hémopoietique dans l'hypophyse.* Presse médicale, p. 1261, 1937.
FRAENKEL. Cit. da MICHELAZZI.
GAYET. Revue Biologie appl., p. 321, 1937.
GAVAZZENI M. *Le emazie granulo-filamentose.* Haematologica, parte II, n. 1, 1933.
GEORGI. Forschritte der Neur. und Psych., aprile 1932.
GINZEBERGH e HEILMAYER. *Reticulocyten u. die zentralnervöse Regulation des Blutes.* Klin. Woch., n. 48, p. 1991, 1932.
GOGLIA. Studium, n. 1, 1923.
CORRIERI. Z. Neur., 1913.
GUILLAIN, LECHELLE e GARCIN. *La poliglobulie de certains syndromes hypophysaires et hypophyso-tubériens.* Compte Rendu Soc. Biol. de Paris, t. CVI, n. 7, p. 515, 1931.
ID. Annales de Medicine, n. 31, p. 100, 1923.
GUNTHER. Deutsch. Arch. f. Klin. Med., vol. 165, p. 41, 1929.
HECHT e WEIL. Arztl. Sachverst. Ztg., p. 35, 1929.
HENKEL. Klin. Woch., p. 1719, 1931.
HOFF. *Blut und vegetative Regulation.* Erg. d. inn. Med. u. Kinderh., vol. 33, 1928.
HOFF F. u. LINHARDT. *Mitteilung zur vegetativen Regulation des Blutes.* Zeits. Exp. Med., 63, p. 277, 1928.
INVERNIZZI. *Sopra un caso d'infantilismo ipofisario.* Endocrin. e Pat. Costit., p. 169, 1926.
IZQUIERRO e CANNON. *Studies on the conditions of activity in endocrine glands.* Amer. Journ. of phys., vol. 89, p. 545, 1928.
JEDLOWSKI. Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., fasc. 3, p. 202, 1932.
JODICKE. Münch. Med. Woch., 1913.
KAPRAN S. *Das morphologische Bild des Blutes bei Hypophysektomierten Hunden.* Med. Z. vsenkraïn. Akad. Nauk., 4, 599, recens. Kongr. Zentralbl. Bd., 85, 112, 1936.
KOCHER A. *Konstitution und Chirurgie unter spezieller Berücksichtigung der endokrinen Drüsen.* Med. Schw. Woch., n. 9, p. 223, 1923.
KRAUS. Amer. Journ. Med. Sc., 1915.
KÜHN G. *Über Blutwerönderungen bei Störung der inneren sekretion.* Med. Klin, n. 3, p. 95, 1927.
WEIL P. E. *Myelose aplasique infantile familiale avec malformations et trouble endocriniens.* Le Sang, p. 369, 1938.
LAMBIN e LETO. Rev. Belge de Sc. Méd., vol. 2, 1930.
LECHELLE, DONAY e JOSEPH. Soc. méd. Hôp. de Paris, 30, III. 1928.
LEHMKUHL. Monat. f. Kinderh., n. 6, 1927.
LEHRMITTE. Gazz. d. Hôp., vol. 103, n. 36, 1930.
LEHRITTE e KYRIACO. Rev. Neurol., pag. 801, 1931.
LICHIWITZ. 42° Kongr. inn. Med., p. 35, 1930.
LUCACER. Riforma Med., n. 15, 1932.
MEO COLOMBO. *Modificazioni del sangue nella radioterapia della tiroide e dell'ipofisi.* Policl. Sez. Med., fasc. 7, p. 337, 1925.
MESSEDAGLIA. *Studi sull'acromegalia*, Padova, 1918.
MICHELAZZI M. *Discrinie e quadro ematologico.* Rass. di Ter. e Pat. cost., nn. 10-11, 1932.
MOEHLIC e BATHES. Arch. Int. Med., vol. 35, p. 207, 1933.

MONASTERIO G. *Il mixedema ipofisario.* Rassegna di Fisiopatologia Clinica e terapeutica, n. 4, 1937.
MONGUIO G. *Poliglobulie accompagnée de leucopenie dans* A *cas de syndrome hypophyso-tubérien.* Soc. Neur. de Strasbourg, 14 marzo 1931.
MOSER K. *Zur Frage eines zentralvegetativen Blutregulationszentrum.* Dtsch. med. Wschr., n. 28, p. 1209, 1930.
MÜLLER. Hirschfeld's u. Hittmair's Handbuch der allg. Hämatologie, Berlin, vol. I, parte I, pp. 435-502.
MÜNZER. Mschr. Psych. f. th. Med. Klin., 32, 1927.
NAEGELI. *Blutkrankheiten und Blutdiagnostik.* Springer, Berlin, IV ediz., 1923.
NATHAN M. Presse Méd., n. 22, p. 403, 1931.
NEISSER. Berl. Klin. Woch., 1908.
PORTA. Boll. Soc. It. Biol. Sper., p. 1109, 1932.
POZZI. Policl. Sez. Med., p 213, n. 5, 1931.
REGGIANI. Giorn. di Clin. Med., p. 767, 1928.
RIETTI F. *Sulla regolazione cerebrale della crasi sanguina.* Minerva Med., I, p. 753, 1931.
RISER et SOREL. *Sindromes neuro-anemiques.* Revue neurologique, p. 286, 1928.
ROSENOW G. *Über Hirnstich-Leukocytose.* Verh. Deutsch. Ges. inn. Med. p. 385; Kongr. f. inn. Med., p. 385, 1928.
ID. Zschr. exp. Med., vol. 64, p. 452, 1929.
ID. Klin. Wschr., n. 34, p. 1588, 1930.
ROSKAM J. *Pitressine, Pitocine, et temps de saignement moyen.* Comptes Rendus Soc. Biol., CXVII, p. 71, 1934.
ROTKY. Cit. da MICHELAZZI.
ROWLAND. Arch. Int. Med., 42, 631, 1928.
RYU SHIRO. *Über die Wirkung verschiedener Hormonpräparate, Subcutaninjektionslösungen und Haemostatica und Blugerinnungszeit und ihrem zeitlichen Verlauf.* Tohoku J. exper. Med., 17, 225, 1931.
SABRAZES e BONNE. C. R. Soc. Biol., vol. 58, p. 680, 1905.
SALMON. Studium, n. 4, 1933.
SALUS. Dtsch. Arch. Med. Klin., vol. 175, 1933.
SATO e SEKYYA. Tohoku Journ. of. exp. Med., vol. 7, 1926.
SATO e YOSHIMATSU. Am. Journ. of. Dis. of. Child., 1925.
SAUERBRUCH F. u. KNAKE E. *Über Beziehungen zwischen Milz und Hypophysenvorderlappen.* Klin Wschr., II, 1268, 1937.
SCALAS. Studium, n. 4, 1923.
SCHEERER H. *Über die Beziehungen zwischen Hormonen und Knochenmark. Ein Beitrag zur Retikulocytenfrage.* Fol. Haemat., 56, 321, 1937.
SCHMIDT. Med. Klin., 1928.
SCHULHOFF K. e MATTHIES M. Journ. of. Amer. Med. Assoc., n. 25, 2083, 1927.
SCHULTZE. Cit. da MICHELAZZI.
SIMMEL. Deutsch. Med. Wschr., n. 11, p. 525, 1939.
SNAPPER A. *Relation between Hypophisis and function of stomach and bone marrow.* Wederlandsch Lijdschrift vor Geneeskunde, 81, 273, 1937. Rec. in Journ. of the Americ. Med. Assoc., p. 930, 1937.
STODTMEISTER R. *Hypophyse und Blutbildung.* Dtsch Med. Wschr., II, 2010, 1936.
SUCKI, TIYOSI und ZIRO NOMURA. *Zur Blutbasophilie.* Nagoya J. Med. Sci., 11, 97, 1937.
THIELE. *Narkolepsie bei Karger,* 1933.
URRA, ANDREU J., und BAENA V. *Über die zentralnervöse Regulation des Blutbildes.* Klin. Woch., II, 1903, 1933.
VILLA. Arch. Scienz. Med., p. 700, 1929.
WEIL P. E. *Myelose aplasique infantile familiale avec malformations et troubles endocriniens.* Le Sang, p. 369, 1938.
ZONDECK H. e KATZ. *Hormone regulation of number of blood patelats.* Brit. Med. Journ., n. 2, p. 386, 1936.
ZONDEK H. und KOEHLER. *Blutbild und innere Sekretion.* Klin. Woch, 20, 876, 1926.

RIVISTA SINTETICO-CRITICA

Centro di Studi di Criopatologia
Presidente: Prof. Giuseppe Sabatini.

Istituto di Clinica Medica Generale
della R. Università di Genova
Direttore: Prof. G. Sabatini

Ospedale Militare di Genova
Direttore:
Ten. Col. Medico G. Indelicato

La termoregolazione alle basse temperature.

Tenente medico Arnoldo de Niederhäusern.

Nello svolgimento degli studi sperimentali e clinici di Criopatologia durante gli anni 1937-1938 nella Clinica Medica di Genova si sentì spesso la opportunità di confrontare i fenomeni osservati colle nozioni ed ipotesi fino ad oggi acquisite sulla termoregolazione a basse temperature. Però mancava tuttora una rassegna metodica di questi studi; dirò meglio, mancava persino una rassegna che sintetizzasse almeno i capitoli fondamentali di questo argomento che per la sua vastità necessiterebbe, per essere completo, di una trattazione molto vasta.

Il presente scritto si propone appunto di riordinare la letteratura essenziale sull'argomento e di armonizzare i vari capitoli secondo le finalità pratiche immediate che informano la fase attuale degli studi di Criopatologia, miranti immediatamente ad aggiornare la terapia delle lesioni da freddo, la cui importanza per la difesa nazionale è ovvia.

Naturalmente l'indicazione di una finalità pratica non esime dalla esatta messa a punto della dottrina sotto ogni aspetto; e quindi ho ritenuto indispensabile iniziare con una rassegna della termoregolazione a bassa temperatura nella scala animale, mentre più avanti ho accennato ad alcune considerazioni sul ricambio energetico dell'uomo.

Difficile è stato mantenermi nei limiti di spazio che venivano imposti dal carattere di rassegna preliminare di questo scritto, perchè la materia che l'argomento considera è vastissima e invade i capitoli più svariati della fisiologia e della fisio-patologia.

Ringrazio sentitamente il Prof. Sabatini ed il Tenente Colonnello Medico Indelicato che benevolmente mi hanno autorizzato a collaborare ad un argomento di così elevato interesse nazionale e scientifico. Sono riconoscente al Prof. Cignolini, Segretario del Centro di Criopatologia, che mi ha affidato la trattazione della materia e che è stato per me largo di consigli e di aiuto.

Le condizioni della vita animale e la temperatura ambiente

Mentre riesce facile constatare l'importanza che il calore costituisce per la vita è arduo stabilire se lo sviluppo di energia rappresenti per il protoplasma un fatto contemporaneo o successivo, essenziale od accessorio del processo vitale. La fisiologia comparata insegna che per ogni essere vivente esiste un « optimum » di temperatura ambiente che offre le condizioni migliori allo svolgersi dei processi vitali. Detta temperatura può subire delle oscillazioni

più o meno vaste a seconda della specie biologica, sempre però quando non superi un determinato limite massimo o un determinato limite minimo.

Non si deve considerare solo l'energia termica dell'ambiente, ma anche quella che l'organismo stesso sviluppa e che rappresenta la trasformazione biologica dell'energia chimica acquistata per mezzo degli alimenti.

Si chiama metabolismo in senso lato questo movimento incessante di energia nel vivente e che si arresta solo col cessare della vita stessa. Ovunque esiste vita vi è anche calore e l'elemento fondamentale degli esseri viventi, il protoplasma, è la sede ed il substrato della produzione di energia termica. La regolazione di questa energia segue le stesse meravigliose leggi che regolano la vita: lotta incessante dell'attività contro l'inerzia, lotta della produzione di calore (*termogenesi*) contro la dispersione di calore (*termolisi*) (Lefèvre).

Anche nella produzione di energia termica come nelle altre sue attività, il protoplasma è sottoposto ad una eccitazione variabile proveniente dall'ambiente, ossia dal livello termico dello stesso (temperatura ambiente).

Non tutti gli esseri viventi si comportano rispetto a questo stimolo nello stesso modo: ve ne sono alcuni che tendono a livellare la propria temperatura a quella dell'ambiente e seguono coll'intensità dei loro processi biologici l'andamento del calore che li circonda (*poichilotermi*); altri invece ad organizzazione biologica più complessa ed elevata, regolano la propria temperatura indipendentemente da quella ambiente per mantenere l' « optimum » delle loro condizioni vitali (*omotermi*).

A questa seconda categoria appartiene anche l'uomo. Egli in virtù di questa sua indipendenza dalle condizioni ambientali ha la possibilità di adattarsi alle latitudini più varie per temperatura, per condizioni metereologiche, per costituzione fisica e per caratteristiche biologiche. Nella razza bianca queste prerogative sono sviluppate al massimo e ne costituiscono un assoluto primato.

Regolazione del calore ed ipotermia nei poichilotermi

Come si è già accennato, questi seguono nell'intensità dei processi vitali l'andamento della temperatura ambiente; perciò il raffreddamento determinerà in essi una diminuzione dell'accrescimento e dei fenomeni riproduttivi, della nutrizione e degli scambi respiratori, della velocità dei movimenti, ecc.

Gli AA. generalmente ritengono che gli animali inferiori seguono, per quanto riguarda la velocità dei processi biologici, la legge di Van t'Hoff. Questa afferma che per aumenti di temperatura di dieci gradi centigradi, la velocità della reazione chimica viene raddoppiata o triplicata.

Si esprime secondo la seguente uguaglianza che corrisponde ad una curva esponenziale:

$$Q_{10} = \left(\frac{V_1}{V_2}\right)^{\frac{10}{t_1 - t_2}}$$

dove: V_1 e V_2 rappresentano le rispettive velocità per temperature t_1 e t_2; Q_{10} indica invece il coefficiente termico della velocità della reazione corrispondente ad una differenza di temperatura di 10 gradi.

Teoricamente sarebbe più esatto riferirsi alla formula di Arrhenius la quale si esprime con:

$$k_{t^1} = k_{t^0}\, e^{\frac{q\,(T_1 - T_0)}{2\,T_0 - T_1}}$$

dove T_0 e T_1 rappresentano le temperature assolute alle quali si svolgono le due reazioni; kt_0 e kt_1 le costanti delle velocità di reazione per le temperature T_0 e T_1; q esprime il coefficiente corrispondente all'intervallo di temperatura T_1-T_0 (detto da altri μ).

In pratica ci si attiene al valore Q_{10} che per le temperature medie nelle quali si svolgono i processi vitali e per piccoli intervalli di tempo ha un valore piuttosto costante intorno a 2, 3 o 4 [Putter: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie di Bethe e collaboratori; Berlin, *1*, 382 (1927)].

Comunque si voglia concludere per l'uno o l'altra regola, è certo che la diminuzione della temperatura porta ad una inibizione dei processi biologici negli animali semplici e così pure nei tessuti isolati dal sistema nervoso, negli animali omotermi. Se non è sempre possibile trovare una legge espressa matematicamente in forma piuttosto semplice, ciò dipende dalla complessità dei fatti che possono interferire alterando il processo fondamentale.

Anche l'animale inferiore non resiste ad un progressivo raffreddamento dell'ambiente ed esiste una temperatura minima alla quale esso soccombe.

In tutto il regno zoologico sono reperibili delle specie le quali non dimostrano una fissità di questa temperatura minima compatibile colla vita, ma essa varia col variare del periodo annuale.

Tra i batteri troviamo numerose forme stenoterme che resistono poco al raffreddamento: il bacillo della tubercolosi dei mammiferi non vive al di sotto di 29°; il gonococco ed il meningococco non possono essere raffreddati al di sotto dei 30° e l'agente della tubercolosi aviaria non sopporta meno di 35°.

Vi sono invece moltissimi altri germi che sopportano temperature di gran lunga inferiori, specie le forme sporigene.

Verwron ha dimostrato che le amebe verso i 0° arrestano i loro movimenti ameboidi, sappiamo poi che il lievito di birra non fermenta più il glucosio al di sotto dei 10°; che le uova di riccio di mare non segmentano più al di sotto di 2° o 3°. [Lefèvre, L.: Traité de Physiologie normale et pathologique; di Roger e Binet; Masson, Paris; *8*, 418 (1929)].

Bachmetiew [Zeitschr. f. allg. Physiol. *11* (1911)] ha osservato che la più bassa temperatura alla quale resistono le farfalle è di — 12°,8; lo scarafaggio — 2°,4, ed il cerambice — 8°,6.

Lo stesso A. afferma che non è la formazione di ghiaccio che impedisce a quelle condizioni di temperatura la vita di detti insetti perchè essi possono venire raffreddati a temperature assai vicine a quella limite senza che la morte sia irreversibile, quando siano opportunamente soccorsi.

Sacharov [Ecology, *11*, 505 (1930)] ha osservato che la resistenza degli insetti al freddo dipende dal loro contenuto in grassi ed acqua. Minore è il contenuto di acqua e maggiore è quello di grassi tanto più evidente è la resistenza dell'insetto; infatti durante l'inverno quelli sopravviventi riducono il loro contenuto di acqua.

Queste osservazioni sarebbero in accordo coll'ipotesi che il congelamento di un tessuto dipenderebbe dalla quantità di acqua libera in seno ad esso e dalla esiguità della sua pressione osmotica.

Alle temperature più basse resistono le spore di mucor mucedo (— 110°); vi sono batteri che possono sopportare temperature di — 190° [Pictet, R.: Rev. scientifique; *52* (1893)]. Rahm [Verhandlung d. dtsch. zoolog. Ges. *29*, 106 (1924)] ha affermato che la maggiore parte degli animali che vivono nel muschio possono sopportare temperature di — 253° (aria liquida) per più di 24 h. Tardigradi, rotatori e nematodi possono impunemente essere sottoposti per 5 giorni a — 192° e per più ore alla temperatura dell'elio liquido

(— 271°,8) assai vicina allo zero assoluto, quando siano prima essicati e quindi lentamente raffreddati.

Pütter [Handbuch der nor. und pathol. Physiol. *1*, 398] afferma che la causa della morte degli elementi biologici per rapido raffreddamento, consiste essenzialmente nella formazione di ghiaccio nell'interno della cellula, cosicchè questi grossi cristalli agiscono meccanicamente frantumando la struttura morfologica del citoplasma.

Alla stessa categoria di poichilotermi appartengono anche altre classi che pur in senso relativo sono filogeneticamente più perfette (artropodi, pesci, batraci e rettili).

Tutti questi animali obbediscono colla loro temperatura passivamente alla temperatura ambiente; dimostrando talora una lieve differenza in più rispetto a quella.

La resistenza che alcuni di essi presentano al freddo è notevole: i rettili ed i batraci possono sopportare temperature sino a — 25°; le lumache resistono sino a — 120°.

Questa caratteristica dipende probabilmente dalla scarsa entità del loro livello biologico nel senso che le singole funzioni sono ridotte ad un « minimum » richiedendo assai poco di materiale energetico. Infatti è stato visto che la quantità di calore da essi sviluppata è assai inferiore a quella che è prodotta dagli animali omotermi.

Krehl e Loether [Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 77, (1899)] hanno visto che una lacerta di 110 gr. ad una temperatura di 25°,3 produce una quantità di calore corrispondente a calorie 0,8 per Kg. e per ora e a 37°,0 calorie 1,5, mentre una cavia nelle stesse condizioni sviluppa una quantità di calore molto superiore.

Anche Tigersted [Wintersteins Handbuch der vergleichende Physiologie, *3*, *11*, Iena (1910)] sostiene che gli animali poichilotermi non sono capaci pure nelle condizioni più favorevoli di produrre una quantità di calore paragonabile a quella degli animali omotermi.

Però da un punto di vista teorico Hill [Journ. of physiol., *43*, (1911)] ha calcolato che la rana secondo la legge di Van t'Hoff dovrebbe a 37° produrre la stessa quantità di calore che sviluppa l'uomo, concludendo per una uguale intensità del ricambio negli animali omotermi ed in quelli poichilotermi.

Tuttavia Grafe [Kongress f. inn. Med. (1929)] ha dimostrato che in realtà negli omeotermi l'intensità del metabolismo energetico, solo nei tessuti senza il controllo del sistema nervoso, è uguale a quella degli eterotermi, perchè il supremo regolatore della produzione energetica è il sistema nervoso.

Negli eterotermi (rana) Cullis e Scarbourough [J. of Physiol. *75*, 33, (1932)] hanno visto che la diminuzione della temperatura esterna porta ad un ritardo dell'azione dell'adrenalina sui fenomeni vasomotori. Wechers [Compt. rend. Soc. Biol. Paris; *109*, 61 (1932)] ha osservato che la diminuzione della temperatura come pei muscoli striati e lisci, anche per quello cardiaco, porta ad un allungamento della cronassia. Egli ha visto che il coefficiente termico di Van t'Hoff è per la rana di 1,5 - 1,6.

Dworkin e Florkin [Amer. J. Physiol. *95*, 139 (1930)] come pure Renqvist e Hirvonen [Skand. Arch. Physiol. *64*, 100 (1932)] hanno ancora confermato che nella rana il freddo determina un aumento della cronassia.

La reobase non appare variata nel preparato neuro-muscolare della stessa.

Se la poichilotermia rappresenta una diminuzione della capacità biologica dell'animale che la possiede, essa offre, diciamo così, anche dei vantag-

gi nel senso che lo rende relativamente indipendente dalla assunzione del cibo e dalla ricchezza dell'ambiente in O_2. Vi sono poichilotermi che possono resistere per più mesi senza prendere cibo, come ve ne sono altri che per la scarsità di O_2 nell'ambiente svolgono numerose funzioni anossobioticamente, mantenendo le condizioni di vita là dove ciò non sarebbe possibile ad un omotermo.

Regolazione della temperatura negli animali superiori.

A) Ibernanti.

È assai interessante la proprietà che presentano alcuni mammiferi (cheiropteri, insettivori e qualche roditore) di mantenersi omotermi sino a che la temperatura ambiente è superiore ad un certo grado (+ 15°) mentre divengono poichilotermi quando quella tende ad abbassarsi tra i + 10° e + 3°.

Questa loro poichilotermia è relativa però, perchè quando la temperatura tende ulteriormente ad abbassarsi, allora essi si tolgono dal loro stato e rientrano nella omotermia per resistere quanto più è possibile alla causa perfrigerante [Du Bois R. *La Marmotte*. Paris, Masson (1896)].

Il primitivo concetto espresso da Valentin [Moleschottes Untersuchungen zur Naturlehre der Menschen und der Tiere (1857-1888)] e da Dubois stesso: che gli ibernanti durante il periodo di veglia estiva si comportino esattamente come gli altri omotermi è stato in seguito modificato dalle ricerche di Koenninck; Barlow; Muzbacher, Saissy e Mangili [Adler L.: Der Wintersclaf. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, *17*, 111 (1926)]. Questi AA. infatti hanno potuto osservare che le varie specie di ibernanti presentano durante l'estate delle discrete oscillazioni di temperatura: così possono scendere sino a + 25° e + 22°.

È solo quando questi animali sono immersi nel sopore invernale che la loro temperatura scende a livello di quella ambiente e si comportano quindi come poichilotermi. Allorchè avviene il risveglio la temperatura sale rapidamente ed è precisamente il risveglio stesso che determina questo aumento di termogenesi. Adler ha osservato come gli organi ibernanti asportati durante il periodo di letargo si comportano in modo analogo a quello dei poichilotermi per ciò che si riferisce ad intensità dei processi biologici.

È pure degno di nota il fatto constatato da Merzbacher, Quincke, Koiminck (citati da Adler) che gli ibernanti sopportano dosi di tossici (cloralio, pilocarpina, apomorfina, stricnina) molto superiori a quelle sopportate dagli omotermi.

Adler ed altri hanno dimostrato con accurate ricerche istologiche che negli ibernanti alcune ghiandole a secrezione interna mostrano, durante il periodo del letargo, delle modificazioni morfologiche ed istochimiche le quali debbono necessariamente essere messe in rapporto colle particolari condizioni fisiologiche di questi animali in quel periodo di diminuito tono vitale.

Col metodo di Kraus nel riccio ibernante, Adler ha dimostrato che la ghiandola tiroide presenta delle profonde modificazioni interpretabili come segni di ipofunzione. Così assieme a questo reperto tiroideo, anche le altre ghiandole che si crede agiscano sinergicamente o antagonisticamente alla tiroide, presentano delle modificazioni istologiche che si possono benissimo inquadrare nei concetti di correlazione ormonale espressi dallo schema di Falta. [Eppinger, W. Falta e C. Rudinger; Zeitschr. f. Klin. Med. *66* (1908) e *67* (1909)].

Adler ha poi concluso le sue ricerche dimostrando come l'iniezione di

ormoni o preparati ormonici ad azione anabolica siano capaci nel riccio ibernante di ricondurre le condizioni biologiche a quelle di completa veglia del periodo estivo, risollevando il potere termoregolatore ed i processi ossidativi.

Anzi dalle sue ricerche egli ha creduto di trarre la conclusione che gli ormoni ad azione catabolica (eccitometabolica) esercitano la loro azione indipendentemente dal centro termoregolatore contraddicendo così le asserzioni di Isenschmid [Münch. med. Wochen., 31 (1914)] che aveva localizzato in detto centro termoregolatore il loro punto di attacco.

Comunque si voglia spiegare il modo con cui le ghiandole a secrezione interna agiscono sulla temperatura interna, tuttavia riesce difficile ammettere che la temperatura esterna possa agire direttamente sulle ghiandole in parola senza l'intermediario del sistema nervoso centrale, ovvero anche solo del sistema nervoso periferico.

B) Omotermi.

1) *Termogenesi.*

Il problema della regolazione della temperatura negli omotermi è ben lontano dall'essere precisato quando si consideri in particolare l'uomo.

Negli animali superiori (mammiferi, uccelli) l'accordo sembra oggi essere generale fondato sulle seguenti basi: l'organismo produce una quantità di energia termica che ha un valore minimo per un determinato settore di temperatura esterna che si presta al mantenimento dei processi vitali senza variazione sensibile della temperatura corporea (allo stato di riposo e di digiuno: *metabolismo basale*). Al di sopra o al di sòtto di questa zona di temperatura, entrando in gioco i meccanismi termoregolatori, la quantità di energia termica prodotta aumenta coll'aumentare del metabolismo energetico (ossigeno fissato e CO_2 eliminato) [O. Kestner e R. Plaut: Handbuch der Vergleichende Physiologie di Winterstein, vol. II, parte 2ª (1924)].

Per quello che si riferisce all'uomo vi sono due teorie fondamentali: il metabolismo di base nell'uomo è indipendente dalla temperatura ambiente [Zuntz; Loewi; Rubner; Magnus: Johanson; Tigerstedt]; al contrario per gli altri AA. il metăbolismo basale nell'uomo è in funzione della temperatura e precisamente esso aumenta col diminuire di questa. (Lavoisier e Seguin, Voit; Rubner; Plaut e Wilbrand; Lefèvre; Giava; Mayer; Frederique).

A voler considerare la cosa da un punto di vista generale, non si vede perchè l'uomo dovrebbe differenziarsi dagli altri animali omeoterni. Parrebbe logico che anche per esso avvenisse lo stesso fatto che è riscontrabile nel cane, nel gatto, nel coniglio, ecc.

È assai curioso ad esempio il fatto riscontrabile nel vol. II del Trattato di Winterstein, dove leggendo quanto Kestner e Plaut a pag. 1085 riferiscono intorno al metabolismo energetico dell'uomo per temperature superiori ai 30°, si trova che quello non presenta in queste condizioni modificazione alcuna. Però nel grafico della fig. 40 a pag. 1078 dove essi confrontano il comportamento del metabolismo dell'uomo con quello di altri animali omeotermi (gatto, coniglio, ecc.) alle diverse temperature si osserva che anche per l'uomo al di sopra dei 20-25° si ha un sensibile aumento del metabolismo.

Ora può benissimo avvenire, come nota Lefèvre, che anche l'aumento del metabolismo energetico nell'uomo per basse temperature ambiente non sia un fenomeno che si riproduce costantemente poichè in esso atavicamente il potere termoregolatore è stato alterato dagli usi e dai mezzi che colla civilizzazione egli si è creato al fine di facilitare la regolazione della sua temperatura, in rapporto a quella del mondo esterno.

Così a seconda degli individui sarà possibile ritrovare delle diversità marcate nel meccanismo termoregolatore, ciò non di meno dobbiamo ammettere che una regola generale deve esistere.

Ricerche di altri AA. lo dimostrerebbero; così Mc Connell e Yagloglou [Arch. of internal. med. *36*, 382 (1925)] hanno trovato per l'uomo che il ricambio gassoso è costante tra 27° C. e la temperatura del corpo; sopra a questa temperatura il metabolismo energetico sale rapidamente, mentre al di sotto di 27° C. esso aumenta, ma più lentamente.

A poco per volta si è così sempre più precisato il concetto che per la determinazione del metabolismo di base non fosse sufficiente il riposo da più di 12 h. ed il digiuno del soggetto in esame ma che la ricerca dovesse essere condotta anche ad una temperatura determinata, forse lievemente variabile da soggetto a soggetto, ma che la maggioranza degli A.A. pose però intorno ai 30°.

Secondo Lefèvre detta temperatura ambiente sarebbe quella per la quale, essendo il soggetto privo di vestimenta, sono mantenute in atto le funzioni principali della attività fisiologica e la temperatura interna è conservata al livello normale (*Neutralità termica*). [Traité de Physiologie Normale et Patologique, Masson, Paris; *8*, 357 (1929)].

Essenzialmente la regolazione della temperatura negli omeotermi avviene per mezzo di due fattori: 1) produzione di energia termica; 2) variazione della quantità di detta energia ceduta o sottratta all'ambiente [Rubner. Die Gesetze des Energieverbrauches bei der Ernärung. Berlin-Wein (1902)]. La prima funzione viene detta *termoregolazione chimica* o *termogenesi*, la seconda *termoregolazione fisica* o *termolisi*.

Fu Lavoisier (1789-1790) il primo che stabilì come nell'uomo la regolazione avvenisse sia per mezzo della variazione del quantitativo di calore prodotto, quanto per la differente quantità di calore ceduto all'ambiente.

Sono poi le ricerche di Ludwig, di Pettenkofer, di Voit e di Pflüger quelle che hanno successivamente ampliato e precisato i termini del problema termico nell'organismo dell'omotermo.

Rubner, Plaut e Wilbrand e numerosi altri AA. hanno dimostrato come il raffreddamento dell'ambiente determini nell'omotermo un aumento degli scambi respiratori (termoregolazione chimica o termogenesi). Richet, [Dictionnaire de Physiol. *3*, Paris (1898)] aveva fatto vedere come in riposo nell'uomo 3/4 della produzione di calore spettasse alla muscolatura striata. Ora l'aumento di produzione termica avviene appunto principalmente a spesa della muscolatura striata.

L'aumento della produzione di calore nel muscolo non si ha sempre per una contrazione di tutto il tessuto contrattile, ma negli stadi iniziali almeno si tratta di eccitamenti che vengono portati dalle singole fibre nervose e che determinano quindi delle fibrillazioni in seno al ventre muscolare visibili ad occhio nudo o percepibili colla palpazione. Negli stadi più avanzati la muscolatura può essere interessata in tutta la sua estensione ed aversi allora il vero e propri brivido [Richet: *Le frisson comme appareil de rég. therm.* Travaux de Labor. Paris (1895)].

Però non solo la muscolatura striata è sede di questa difesa contro il raffreddamento, tanto è vero che Voit e Frank [Zeitschr. f. Biol. *42*, (1901)] sono riusciti per primi a dimostrare come bloccando col curaro la muscolatura volontaria del cane, la produzione di CO_2 seguisse un andamento che lasciava prevedere la esistenza di altri centri produttori di energia termica. La muscolatura striata si è dimostrato poi che compartecipa alla termogenesi non solo

per effetto di stimoli che provengono dal sistema nervoso centrale, ma anche dal sistema nervoso della vita vegetativa. [Riesser: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmokol. *80* (1917)].

A conclusione delle ricerche di Mansfeld e Lukacs [Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. *161*, (1915)], è stato visto che queste fibre appartengono prevalentemente al sistema simpatico (ortosimpatico) e da Freund e Jenssen [Klin. Wochenschr. 979 (1923)] che esse decorrono nel plesso periarterioso.

Gualdi, [Riv. Patol. sper. *5*, 318 (1930)] ha osservato però che il raffreddamento diretto circoscritto determina aumento del consumo locale di O_2 e quindi anche aumento della produzione locale di calore sino al 107,4 %.

La produzione di calore in lotta col raffreddamento non è da localizzarsi esclusivamente nella muscolatura striata, ma si può considerare in realtà una topografia dell'energia termica nella quale subito dopo la muscolatura ha importanza il fegato. Dubois [Annales de l'univ. de Lyon, Paris, (1895)] ha dimostrato che in coincidenza col risveglio dal letargo invernale, il primo organo nel quale si ha aumento della termogenesi, è il fegato; mentre più tardi sono i muscoli quelli cui spetta per la massima parte la produzione di calore.

Ricerche posteriori hanno assai dibattuta la questione dell'importanza del fegato nella termogenesi chimica (Cavazzini; Hirsch; Müller e Rolly; Berger; Freund) [tutti citati da R. Isenschmid Handbuch di Behte e collaboratori, *8*, 25 (1926)]. Tuttavia le primitive ricerche di Cl. Bernard citate da Durig [in Handwörterbuch der Naturwissenchaften, Jena *10*, (1915)] che le vene sopraepatiche contengono sangue più caldo di quello che proviene dalla vena porta dimostrando una termogenesi epatica, hanno ricevuto conferma dalle ricerche di Plaut [Zeitschr. f. Biol. *76*, (1922)]. Questo A. ha visto che nel cane in cui la muscolatura striata era paralizzata per mezzo del curaro, solo la recisione del plesso epatico portava ad una perfetta poichilotermia.

Lefèvre ha dimostrato che nella topografia termica dell'animale raffreddato verso 30° è sovente il fegato l'organo che riscalda il corpo e che prende la testa di questa reazione termica seguito dagli organi viscerali e dalla muscolatura. Secondo questi A.A. il fegato può raggiungere la produzione del 25-30 % del calore totale [Traité de Physiologie di Roger e Binet. Masson, Paris, VIII, 412 (1929)].

Anche le ghiandole è provato che producono calore (Ludwig, Chaveau e Kaufmann). Il sistema nervoso produce, quando è in attività, un calore che è superiore notevolmente a quello del riposo. [Hill e Nabaro; Jour. of Physiol. *8*]. Mosso ha dimostrato che la temperatura del cervello è superiore a quella dell'aorta.

Da quanto si è detto risulta dunque che l'organismo dell'omeoterma reagisce al raffreddamento mediante un aumento nella produzione di calore in quasi tutti gli organi e tessuti. È essenziale però stabilire se questo aumento della produzione di calore risulti come effetto dell'azione dello stimolo termico sul tessuto o se detto stimolo agisca per via riflessa. Si può oggi ritenere che lo stimolo non agisca localmente, ma solo per via riflessa, poichè sappiamo infatti per le ricerche di numerosi A.A. che tessuti di omotermi isolati dall'organismo, nonostante siano soccorsi anche con circolazione artificiale, dimostrano di seguire le stesse leggi alle quali obbediscono gli animali poichilotermi. Ricordiamo infatti le ricerche di Schmutzler [Pflügers Arch. *226*, 294 (1930)] il quale ha dimostrato che isolando le estremità posteriori del cane, sottoposte a circolazione artificiale, esse presentano una intensità degli scambi respiratori che è linearmente proporzionale alla temperatura.

Ossia col diminuire di questa diminuisce anche la termogenesi muscolare. Solo quando sono integre le connessioni nervose si ha un aumento della termogenesi come difesa alla termolisi. Fredericq [Archiv. intern. de physiol. *13*, (1913)] ha per primo sostenuto che il raffreddamento non direttamente, ma bensì in via riflessa pei nervi periferici, porta ad un aumento di attività del meccanismo termoregolatore.

Questo meccanismo riflesso agente sulla termogenesi, non entra in azione esclusivamente per mezzo del fenomeno meccanico della contrazione muscolare, come avevano sostenuto diversi A.A. (Speck; Loewi; Johannsson; Jilyestrand e Magnus) [tutti citati da Jsenschmid; l. c.]. Bensì Campbell, Hargood-Ash e Hill [Journ. of physiol *55* (1921)] hanno dimostrato come pure in assenza di qualsiasi fenomeno meccanico sia possibile mettere in evidenza aumento della termogenesi per effetto del raffreddamento. Bergmann e Castex come pure Francke e Gessler (citati da Isenschmid) hanno sostenuto lo stesso fatto.

Non si può a conclusione di quanto è stato detto ora sulla termogenesi, tralasciare di ricordare le ricerche che da Lombroso e dalla sua scuola sono state fatte per mettere in evidenza alcuni fenomeni paradossi nella termoregolazione. [Athena; V, 380 (1936)]. Da quanto è stato accennato precedentemente risulta infatti che la massima parte degli AA. ritengono che l'aumento di termogenesi avvenga principalmente, se non esclusivamente, ad opera di un aumento nella intensità delle combustioni organiche. Ciò che dovrebbe anche condurre ad un aumento del metabolismo gassoso. Lombroso ha per contro stabilito che in particolari condizioni sperimentali e alla neutralità termica vi può essere ipotermia senza abbassamento dei processi ossidativi (diminuzione del metabolismo gassoso) come vi può essere ipertermia senza aumento dei processi ossidativi (aumento del metabolismo gassoso). Egli ammette quindi che anche alla neutralità termica vi sia un *tono antitermolitico* il quale può regolare la temperatura dell'organismo indipendentemente dalla termogenesi. Evidentemente, se pure è concesso di parlare di tono antitermolitico, possiamo anche ammettere che vi siano delle reazioni endorganiche termogenetiche anaerobiche di cui l'esistenza non ci è rivelata dal solo controllo del consumo di O_2. Ad esempio si può ricordare che nella muscolatura striata avvengono bensì delle reazioni esotermiche che sono aerobiche, quanto altre reazioni esotermiche che sono invece anaerobiche.

Ora dobbiamo ammettere per ipotesi che nel meccanismo termoregolatore il giuoco di questo duplice ordine di reazioni aerobiche e anaerobiche dei tessuti in generale possa avere una importanza notevole non ancora messa in evidenza, in rapporto alla diversa quantità di calore che le une e le altre sono capaci di mettere in libertà.

2) *Termolisi o regolazione fisica.*

Il secondo elemento regolatore dell'equilibrio termico nell'omotermo, è scambio di calore tra l'organismo e l'ambiente, cioè la termolisi. Esso ha grande importanza nella lotta dell'omotermo contro il freddo dell'ambiente per mantenere all'organismo quel minimo di calore al di sotto del quale non è possibile la vita.

I fattori che entrano in giuoco in questo campo della biotermia, sono i seguenti:

a) fenomeni vasomotori;

b) dispersione e distribuzione dell'acqua;

c) caratteristiche fisico-chimiche della cute come pigmentazione, spes-

sore degli strati epidermici, presenza di peli o di penne e condizioni del sistema pilomotorio, ecc.;

d) atteggiamento dell'organismo nel suo complesso e nelle sue parti (incurvamento del dorso, ravvicinamento delle estremità, ecc.).

Questi, ora accennati, rappresentano i principali fattori noti della termoregolazione fisica: ma ve ne possono essere numerosi altri attualmente ancora ignorati.

a) *Fenomeni vasomotori.*

Atzler e Richter [Biochem. Zeitschr. *112*, 310 (1920)] hanno indicato che la capacità termica del sangue corrisponde a 0,917 calorie e che non esiste differenza tra il sangue arterioso e quello venoso. Questa capacità termica è decisamente superiore a quella della cute, così la notevole quantità di calore trasportata dal sangue facilita la dispersione del calore attraverso alla cute stessa, mentre nello stesso tempo serve a rapidamente riscaldare le parti raffreddate alla periferia. Tutto dipende dalla quantità di sangue che passa nell'unità di tempo attraverso alla cute: risultato questo dipendente sia dalla maggiore o minore ampiezza del letto circolatorio, come dalla velocità impressa alla massa sanguigna dall'attività motoria del cuore.

La vasocostrizione periferica delle arterie e dei capillari, ma anche delle vene, è il primo fattore periferico che si oppone ad una eccessiva termolisi da freddo. (Asher; Hofmann; Hess; Glaser; Ebbeke) [tutti citati da Isenschmid]. Sorge ora il problema di stabilire ove sia il punto di partenza dell'eccitamento vasocostrittore. È assai interessante l'osservazione condotta da Lewaschew [Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. *26* (1881)] che facendo circolare artificialmente nei vasi delle estremità posteriori del cane, cui erano state recise le connessioni nervose col midollo, del sangue defibrinato i vasi si allargassero o restringessero regolarmente coll'aumentare o col diminuire della temperatura del liquido di perfusione (da 0° a 42°). Luchsinger [Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. *14*, (1887)] come pure Goltz e Ewald [Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. *63*, (1896)] hanno confermato che nel cane nel quale si era asportata una metà del midollo, nell'arto corrispondente era possibile avere una reazione vasomotoria agli stimoli termici in tutto consensuale a quella dell'arto con vie nervose integre. Ugualmente da Richet [Dictionnaire de Physiologie *3;* Art. Chaleur; Paris, 1898)] da Luchsinger [opera citata] da Filehene [Arch. f. Physiol. (1910)] da Loewi e Wechselmann [Wirchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. *206*, (1911)] è stato visto che raffreddando un arto è possibile dimostrare nell'arto corrispondente dell'altro lato una vasocostrizione. Ciò significa che esistono delle vie riflesse che hanno distribuzione eterolaterale. Analoghe vie riflesse sono dimostrabili tra la cute e gli organi viscerali (riflessi cutaneo-viscerali). Wertheimer [Arch. de physiol. *6*, 308 e 724 (1898)] raffreddando la cute ha osservato una vasocostrizione riflessa dei reni ed una vasodilatazione dei muscoli dell'estremità. Galeotti ha ben messo in evidenza quali rapporti intercedano fra i fenomeni vasomotori della cute e dei polmoni.

Strasburger [Med. Klinik, n. 19 (1913)] ha visto che mentre la massima parte dei vasi degli organi endoaddominali si restringono per stimolazione cutanea col freddo, i vasi centrali non si comportano sempre allo stesso modo. L'arco diastaltico riflesso che determina detti fenomeni vasomotori, trova il suo punto di riflessione a livello delle cellule site nelle corna anteriori omolaterali del midollo. Da questi centri le fibre percorrono le radici anteriori e per mezzo dei rami comunicanti bianchi giungono alla catena ganglionare

del simpatico dove comincia un nuovo neurone che per mezzo dei rami comunicanti grigi si unisce alle vie sensitive dei nervi spinali. [Glaser, citato da Müller L. R.: Die Lebensnerven; Berlin (1924) p. 203].

Le ricerche di Mcleod e Taylor [Lancet, *201*, 70, (1921)] sono in certo senso in contrasto con quanto è stato ora accennato perchè essi hanno affermato che la temperatura che agisce alla superficie della cute non può modificare quella degli organi interni come il fegato, il rene, ecc., mentre quella applicata sul capo può influenzare la temperatura del cervello. Però questo si dovrà in ogni caso intendere in senso relativo. Kahn [Arch. f. Physiol. (1904)] mediante riscaldamento del sangue dell'arteria carotide nel gatto, nel cane e nel coniglio, è riuscito a dimostrare una forte dilatazione dei vasi delle mucose della cute del capo e della pelle delle estremità. Queste ricerche dimostrano come quelle di Barbour; Hashimoto; Prince e Hahn; O'Connor [citati da Isenschmid] che esistono uno o più centri vasomotori centrali che regolano in via riflessa o per stimolazione diretta la termoregolazione fisica. Assai recentemente Pickering [Heart; *16*, 115, (1932)] ha affermato che il freddo agisce sulla cute determinando una vasocostrizione riflessa che col successivo riscaldamento rapidamente scompare. Se il freddo agisce lungamente la vasocostrizione è l'effetto anche di un'azione centrale per l'entrare in funzione di un centro termoregolatore che risente del raffreddamento del sangue che lo irrora. Questo meccanismo centrale entra in funzione già dopo 3-4 minuti che la temperatura del corpo risulti abbassata di 0,01° - 0,04°.

È assai interessante conoscere il risultato delle esperienze di Durig e Lode [Arch. f. Hyg. *39* (101)] i quali hanno chiaramente messo in evidenza la presenza di fenomeni di adattamento di abitudine, diciamo così, da parte dei vasi cutanei, per cui a poco per volta quegli stimoli che non erano stati capaci di determinare delle sensibili modificazioni, più tardi possono causare una forte vasocostrizione. Questo può essere benissimo uno dei meccanismi di abitudine alla difesa contro il freddo.

L'azione vasomotoria del freddo spesso però non si estingue con fatti di vasocostrizione, ma a questi subentrano dei fatti vasodilatatori con arrossamento e calore della parte che possono essere espressione sia di meccanismi termoregolatori come, e forse più frequentemente, di vasoparalisi più accentuati là dove la causa perfrigerante ha agito più lungamente. Queste manifestazioni sono già fuori del campo strettamente fisiologico ed entrano perciò nella fisio-patologia da cause perfrigeranti.

L'importanza della temperatura interna dell'organismo nella regolazione della termolisi mediante fenomeni vasomotori, è stata bene messa in evidenza da Krogh [Anatomie und Physiologie der Capillaren. Springer; Berlin (1923)]. Se la temperatura rettale è aumentata nel coniglio al di sopra della norma, quella dell'orecchio aumenta sensibilmente sino ad essere solo di 1-2° inferiore alla temperatura interna. Le grosse arterie del padiglione sono fortemente dilatate e il polso non è solo visibile ma anche palpabile. Se per contro la temperatura interna viene alquanto abbassata al di sotto del valore normale mediante un notevole raffreddamento dell'organismo, ecco che anche la temperatura del padiglione dell'orecchio diminuisce sino a portarsi a qualche grado sopra alla temperatura ambiente. I vasi del padiglione sono allora in uno stato di vasocostrizione. Questi fenomeni vasomotori non dipendono da variazioni del diametro dei capillari se non in minima misura, ma sono l'effetto delle variazioni del lume delle arterie e delle vene, grandi e piccole; varia la quantità di sangue che fluisce attraverso le anastomosi artero-venose. I capillari possono pure essere cointeressati ed allora varia non solo la tem-

peratura cutanea, ma anche il suo colore a seconda che essi vengono dilatati o ristretti. Dalle ricerche di Lewis sembra che le temperature basse (10-20°) conducano ad una dilatazione dei piccoli vasi cutanei. Egli ammette che gli stimoli chimici, termici e meccanici agenti sulla cute, determinino nei tessuti la liberazione di sostanze « H » istamino simili, che favoriscono la vasodilatazione capillare. Krogh ammette che nelle reazioni locali tardive agli stimoli luminosi possa essere messa in libertà un'altra sostanza, a natura colloidale e poco diffusibile, la quale in confronto dell'istamina, produce una reazione vasomotoria diretta sui capillari lenta e tardiva a manifestarsi.

Per altri A.A. la sostanza o le sostanze « H » di Lewis produrrebbero vasodilatazione solo perchè eccitando le terminazioni nervose parasimpatiche provocherebbero la liberazione di una sostanza parasimpaticomimetica, acetilcolina o colino simile, che sarebbe l'intermediario chimico della funzione parasimpatica. L'eccitamento delle fibre artosimpatiche darebbe luogo alla liberazione di una sostanza, simpatina o adrenalino-simile, che sarebbe l'intermediario chimico della funzione artosimpatica (Cannon e Bacq).

Per concludere possiamo ritenere che per lo stimolo termico freddo che eccita le terminazioni nervose sensitive termiche cutanee, si stabilisce un fenomeno riflesso assonico il quale eccitando le fibre simpatiche vasocostrittrici, determina vasocostrizione dei piccoli vasi arteriosi e venosi cutanei.

I capillari rispondono nello stesso senso con vasocostrizione; però, quando lo stimolo sia intenso o prolungato eccessivamente, compare una ineccitabilità vasocostrittrice degli stessi, per cui si manifesta allora vasodilatazione locale dipendente dall'effetto proprio delle sostanze « H ». La cute in queste condizioni rimane fredda perchè è notevolmente diminuita la circolazione del sangue nelle anastomosi artero-venose e diminuisce quindi la dispersione di calore; i capillari per contro sono dilatati e allora per ristagno di sangue e si ha arrossamento della superficie cutanea. La stasi capillare si accompagna ad aumentata permeabilità, ne segue diffusione dell'acqua plasmatica nei tessuti con consecutiva anidremia.

b) *Sudorazione.*

Ed ora veniamo ad un altro argomento assai interessante in rapporto alla termoregolazione fisica che è quello del comportamento dell'acqua. L'omotermo si difende da un surriscaldamento dell'organismo per effetto dell'aumentata temperatura esterna rispetto alla neutralità termica per mezzo anche di una maggiore o minore evaporazione dell'acqua secreta dalle ghiandole sudoripare (« perspiratio sensibilis » o *sudorazione*) e per mezzo di una maggiore eliminazione di vapor acqueo coll'aria espirata. La eliminazione di vapor acqueo attraverso alla cute a temperature esterne che possono essere vicine o alquanto inferiori a quella che corrisponde alla neutralità termica dell'organismo, è detta « perspiratio insensibilis ». Secondo Moog l'acqua così eliminata dalla cute non verrebbe secreta solo dalle ghiandole sudoripere, alla stessa maniera di quanto avviene pel sudore; tanto è vero che l'atropina non l'inibisce. Richardson ha poi osservato che la traspirazione cutanea avviene pure indipendentemente dalla funzione delle ghiandole sudoripare perchè essa si manifesta anche in assenza delle ghiandole medesime. Schwenkenbecher ammette che per l'uomo a digiuno il suo valore sia in media di 600 gr. nelle 24 h. [Krehl-Marchand: Handbuch d. allg. Pathologie *2* II, (1913)]. Loewi e Wechselmann [Wirchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. *106*, (1911)] riportano che i valori medî nell'individuo sano oscillano da gr. 113 a 700 per lo stesso periodo di tempo. La maggioranza degli A.A. però afferma

che questa quantità di acqua eliminata indipendentemente dalla sudorazione diminuisce col diminuire della temperatura esteriore (Wolpert; Rubner e Lewaschew; Willebrand; Moog) [tutti citati da Isenschmid].

c) Anidremia.

Ricerche di Barbour [Amer. Jour. of Physiol. *67*, 366 (1924) e *73*, 315 (1925)] e dei suoi collaboratori (Bourne, Dawson, Hamilton, Neuwiath, e Tolstoï) avrebbero dimostrato che durante il raffreddamento si ha una trasmigrazione di acqua dal sangue nei tessuti (pelle, tessuto cellulare - lasso sottocutaneo, muscoli). Dautreband [C. R. de la Soc. de Biol. *91*, 94 (1924)] ha trovato per effetto di bagni freddi locali un aumento dell'emoglobina del 10 %. Binet e Cardot [Arch. intern. de Physiol., *27*, 138 (1926)] sotto l'influenza del freddo hanno riconosciuto un aumento della massa globulare in rapporto alla massa plasmatica che non era imputabile a splenocontrazione, persistendo anche dopo la splenoctomia, ma a probabile allontanamento di una certa quantità di acqua dal sistema vasale.

Kayer crede di aver portato un altro elemento in appoggio a questa nuova funzione dell'equilibrio idrico tra sangue e tessuti nel meccanismo termoregolatore dimostrando che nel cane poliurico per puntura del pavimento del IV ventricolo o per somministrazione di grandi quantità di acqua, il potere termoregolatore è fortemente diminuito [Annales de Physiol. et de Physico-Chimie biol. *4*, 644 (1928)].

Binet considera dunque l'anidremia come un meccanismo difensivo contro la perdita di calore per l'acqua che avendo invaso i tessuti costituirebbe un elemento protettore alla dispersione del calore.

Anche le recenti ricerche di Margaria [Archivio di Scienze Biologiche *11*, 84 (1928)] sulla conduttività elettrica della cute in funzione della temperatura della stessa, hanno messo in evidenza nell'organismo in vita che col diminuire della temperatura la conduttività decresce molto meno di quanto non avvenga nel cadavere. Ciò si può interpretare come una conseguenza dell'aumento dell'imbibizione tissulare del vivo che eleva la ionizzazione intercellulare, e che compensa la diminuzione della conducibilità cellulare dovuta alla caduta della temperatura che si ha tanto nel cadavere quanto nel vivente.

3) *Il meccanismo nervoso centrale della difesa contro il freddo.*

Nella funzione termoregolatrice dobbiamo distinguere essenzialmente un meccanismo nervoso centrale ed uno periferico. Prendendo in considerazione il primo troviamo che Barbour [Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. *70* (1912)] ha dimostrato l'esistenza di un centro superiore termoregolatore in difesa contro la diminuzione di calore dell'organismo; mediante trapanazione del cranio, introduceva nel ventricolo laterale due piccoli tubi attraverso ai quali faceva passare dell'acqua fredda ed osservava un aumento della temperatura rettale. Numerosissime altre ricerche sono state condotte allo scopo di precisare e localizzare l'esistenza di un centro termoregolatore superiore.

Non è il luogo qui di citare tutte le ricerche, ma crediamo solo opportuno riassumere brevemente affermando che il tuber cinereum e le zone ad esso vicine costituiscono un territorio diencefalico la cui lesione è sempre accompagnata da alterazioni dell'equilibrio termico dell'organismo. [Isenschmid: Handbuch der Normalen und Pathologichen Physiol., *17*, 47 (1926)]. Liebermeisser e Harnack; Schultze e Hans Mayer [tutti citati da

Gautrelet J. in Traité de Physiologie di Roger e Binet, VIII, 646 (1929)] ammettevano l'esistenza di due centri termoregolatori, uno per l'aumento della termogenesi e l'altro per la diminuzione affermando che il primo avesse alle proprie dipendenze il simpatico, ed il secondo il parasimpatico. Queste affermazioni risentono un poco dello schematismo eccessivo che ha caratterizzato per qualche tempo buona parte delle ricerche sul sistema nervoso autonomo. Riesce più facile pensare che nella zona diencefalica, in prossimità del tuber cinereum si trovino uno o più centri che essendo in rapporto col sistema nervoso autonomo hanno la proprietà di regolare la termogenesi e la termolisi. Si comprende poi come facilmente siano stati trovati in tutto il restante della massa encefalica in senso lato, punti di maggiore o minore importanza in rapporto alla termoregolazione perchè ovunque sarà possibile ritrovare elementi che più o meno direttamente interferiscono nella funzione termica dell'organismo se non direttamente per lo meno indirettamente, in virtù di meccanismi che con quello termico hanno stretta attinenza (fenomeni vasomotori, secrezione del sudore, ricambio glucidico, idrico, frequenza del respiro, intensità dei processi ossidativi ematici e tissulari, ecc.). Non ultimo quello della regolazione del tono muscolare che essendo principalmente alle dipendenze del sistema nervoso extrapiramidale, trova molteplici punti di attacco nel sistema nervoso centrale superiore.

In contrasto colle ricerche degli AA. che hanno riconosciuto un meccanismo termoregolatore centrale, Popoff [Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. *234*, 137 (1934)] ha negato che il cane possa essere reso poichilotermo dopo recisione del midollo cervicale, completa asportazione del restante midollo, taglio dei n. vaghi al collo e degli splancnici nella cavità addominale ammettendo così l'esistenza di una termoregolazione centrale. Issekutz junior però magistralmente ha completato l'esperimento di Popoff colla asportazione del ganglio cervicale inferiore e di quello stellato col che interrompeva anche le vie dell'orto simpatico: a queste condizioni l'animale era certamente poichilotermo.

Ciò dimostrava che esiste realmente una funzione termoregolatrice centrale. Non vale che successivamente Thauer e Peters [Pflügers Arch. f. ges. Physiol. *239*, 483 (1938)] abbiano sostenuto che anche dopo la completa asportazione del telencefalo e del diencefalo, compreso l'ipotalamo, se si attenda un certo tempo affinchè sia esaurito l'effetto del trauma operatorio, nel coniglio sia possibile veder comparire un nuovo potere termoregolatore.

Queste ultime ricerche non infirmano il concetto che l'azione termoregolatrice sia essenzialmente una funzione centrale alla quale compartecipano pure molteplici elementi periferici, che separati dai centri superiori possono manifestarsi in un certo senso autonomamente.

4) *Regolazione ormonica.*

Questi centri superiori ipotalamici appartengono a quella zona diencefalica la quale ha tanta importanza nella regolazione della maggior parte delle funzioni della vita vegetativa e che si trova legata strettamente alla funzionalità della ghiandola ipofisaria.

Sappiamo infatti che l'asportazione della ipofisi determina la morte dell'animale in preda ad ipotermia [Condorelli L., Trattato di Medicina Interna diretto da Ceconi; vol. VI, p. 621 (1937)].

L'ipofisi non sembra però che agisca direttamente; probabilmente per mezzo della sua neurocrinia eccita i centri nervosi mesencefalici termoregolatori. Coll'intermediario di questi essa fa risentire l'effetto sul sistema simpa-

tico-surrenale (Cannon) più propriamente detto catabolico o eccitometabolico secondo i concetti delle scuole costituzionalistiche italiane (Pende). Non sappiamo con sicurezza se essa agisca contemporaneamente anche sul sistema parasimpatico i cui centri si trovano pure nel diencefalo uniti o meno ai centri dell'orto simpatico.

L'azione dell'ormone postipofisario sembra secondo Tizzano [Riv. Pat. Sper. (1938) IX, p. 87] favorire il raffreddamento dell'organismo e questo in accordo con le ricerche di altri AA. i quali avrebbero sostenuto che la postipofisi avrebbe un'azione che diminuisce il metabolismo. Così Himwich, Finkelsteim, Humphreys hanno osservato per azione della pituitrina e della pitressina diminuzione del consumo di O_2 su sezioni isolate di tessuti col metodo di Warburg.

Cushing nel 1931 ha dimostrato che la pituitrina iniettata nei ventricoli cerebrali possiede un effetto eccitante di carattere parasimpatico, differente da quello che si ottiene per via sottocutanea od endovenosa. Detto effetto consiste in una rapida e diffusa sudorazione accompagnata da caduta della temperatura corporea.

L'A. conclude che normalmente l'ormone si versa sia nel torrente circolatorio, determinando un effetto simpatico, sia nel liquido cefalo-rachidiano ottenendo così un effetto centrale o parasimpatico. È probabile che l'effetto della stimolazione del sistema parasimpatico dato dalla pituitrina consista nella entrata in circolo dell'ormone secreto dal pancreas avente una azione sinergica col vago e che Santenoise ha denominato « vagotonina ».

Già nel 1913 H. Meyer ha emesso l'ipotesi che mentre il sistema simpatico (ortosimpatico) fosse provvisto di una funzione termogenetica, quello parasimpatico presiedesse ad una funzione inibitrice della termogenesi. In appoggio a questa ipotesi possono essere ricordate le ricerche di Laufberger che ha osservato come animali trattati con insulina divengano meno resistenti al raffreddamento dell'ambiente perchè non sono più capaci di utilizzare sostanze facilmente termogenetiche. D'altra parte sappiamo che le ricerche di Zuntz e La Barre hanno messo in evidenza l'azione stimolante del vago sulla secrezione interna del pancreas.

Si può quindi considerare il sistema parasimpatico-pancreas come un elemento che nel meccanismo termoregolatore ha la funzione di inibire la termogènesi; non è improbabile che l'ipofisi colla sua parte posteriore, in rapporto coi centri ipotalamici, possieda la proprietà di regolare la funzione parasimpatico-pancreatica antitermogenetica.

Gli stimoli termogenetici che partono dai centri diencefalici percorrono le fibre simpatiche che dai centri suddetti immettono nella catena ganglionare simpatica. Dal ganglio stellato poi fuoriescono delle fibre le quali si portano sulla ghiandola tiroide. Infatti la loro recisione (Asher) porta ad una sensibile diminuzione del livello funzionale della ghiandola. Questa è però alle dipendenze dirette dell'ipofisi che manifesta la sua azione indipendentemente dalle connessioni nervose per mezzo della tireostimolina.

E' universalmente accettato come dimostrata l'importanza che la ghiandola tiroide presenta per la termoregolazione. Così già Horsley [Brit. med. Journal (1892)] ha visto che l'asportazione della tiroide porta ad una diminuzione della temperatura e Krehl [Handbuch der allg. Pathologie di Krehl e Marchand, *4*, 1, Leipzig (1924)] afferma che la somministrazione di preparati tiroidei può determinare nell'uomo l'insorgenza della febbre. Boldyreff [Arch. f. d. ges. Phys. *154*, (1913)] ed i suoi allievi hanno dimostrato che il

cane ed il gatto cui fu asportata la tiroide, si comportano del tutto come poichilotermi. Questa affermazione in base a nuove ricerche può essere mitigata nel senso che la tiroide serve a mantenere elevato il tono delle ossidazioni organiche e quindi della termoregolazione.

Boldyreff; Schenk; Cori; Pfeiffer; Loewi e Weselko; Mansfeldd e Ernst [tutti citati da v. Issekutz iunior in Pflügers Arch. ges. Physiol. *238*, 786 (1937)] ebbero a confermare che l'asportazione della tiroide induce modificazioni assai sensibili nell'atteggiamento termoregolatore dell'organismo.

Issekutz e Issekutz iunior videro che dopo recisione del midollo al collo e successiva asportazione della tiroide l'animale diviene poichilotermo.

Numerosi sono gli esperimenti che hanno dimostrato l'enorme importanza che la tiroide presenta per il ricambio degli idrati di carbonio. Basta quella fondamentale di Eppinger, Falta e Rudinger i quali hanno potuto dimostrare come asportando la tiroide la sintomatologia fondamentale (iperglicemia e glicosuria) da iniezione di adrenalina scompare. [Zeitschr. Klin. Med. *46*, 1 (1908) *47*, 380 (1909)].

Aggazzotti in ricerche in corso di stampa, alle quali ho potuto collaborare, ha visto in maniera indiscussa che l'allontanamento della tiroide esclude l'iperglicemia da salasso.

Queste ultime esperienze sono assai dimostrative e stabiliscono veramente l'importanza della tiroide sulla funzione surrenale. Secondo quello che a noi risulta: la tiroide nella lotta contro il raffreddamento, è il fondamentale elemento di difesa per risollevare i processi ossidativi e la termogenesi, la surrenale per mezzo dell'adrenalina rappresenta un elemento particolare di questa difesa. L'eccitamento alle surrenali proviene essenzialmente per mezzo dell'ormone tiroideo. Ecco perchè qualche volta anche l'interruzione degli elementi nervosi che giungono alle surrenali non è più sufficiente ad eliminare l'aumento della glicemia e del metabolismo.

L'animale che muore dopo completa asportazione delle surrenali presenta un notevole abbassamento della temperatura del corpo. [Gautrelet e Thomas. Compt. rend. soc. de biol., *67*, 386 (1909)]. È interessante solo considerare il fatto che l'entrare in funzione delle surrenali nel meccanismo termoregolatore non avviene per mezzo degli splancnici, ma più probabilmente per mezzo di uno stimolo ormonale (tiroide o ipofisi?) [Elias: Zentrabl. f. Physiol., 27, (1913)].

La somministrazione di adrenalina impedisce il raffreddamento consecutivo ad asportazione delle surrenali (Bayer) [Ergebn. d. allg. Pathol. in Pathol. Anat., *2*, 14 (1916)]. Il meccanismo d'azione di questa sostanza consiste essenzialmente nell'azione vasocostrittiva periferica. Inoltre però essa agisce sulla termogenesi stessa perchè rialza gli scambi respiratori (fissazione di O_2 e liberazione di CO_2). Döblin [Klin. Wochenschr. (1912)] ha dimostrato che il suo punto di attacco è anche centrale, mentre altre numerosissime ricerche dimostrano che essa agisce prevalentemente perifericamente. Tuttavia oggi meno facilmente si ritiene quanto si era affermato da prima che sia il suo potere glicogeno litico a favorire l'aumento metabolico e termogenetico periferico. [Freud und Marchand: Arch. f. exp. path. med. pharmakol., *72* (1913) e *73* (1913)].

Hartman F. e Hartmann B. [Americ. Jour. physiol., *65*, 612 (1923)]; Cannon [Ergebeniss. du Physiol., *27*, 399 (1928)]; Querido, Britton, Bright [Amer. J. of Physiol., *79*, 466 (1927)]; Tullio [Arch. Scienz. Biol., *14*, 379 (1929)]; Ciaccio [Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., *5*, 997 (1930)] pensano che il

freddo determinerebbe una scarica di adrenalina che a sua volta provocherebbe iperglicemia.

Già Cl. Bernard [Leçons de physiol. exper., *1*, 183, J. B. Baillière, Paris (1855)] aveva dimostrato l'iperglicemia da freddo. Se quest'ultimo agisce a lungo le riserve del glicogeno epatico e muscolare possono esaurirsi completamente.

Allen [Amer. Journ. of physiol., *54*, 425 (1921)] affermava più tardi che il freddo non manifesta alcuna modificazione sulla funzionalità pancreatica e sulla glicemia.

Kisch, Simons e Weyl [Biochem. Z., *204*, 179 (1929] affermavano invece che nel coniglio e nel cane è riconoscibile una diminuzione della glicemia per azione dell'abbassamento della temperatura ambiente a 0° o a meno di 0°.

Mima [Fol. endocrinol. jap., *5*, 27 (1929)] ha dimostrato che a 7° la glicemia dei ratti normali sale rapidamente.

Gualdi e Baldino [Riv. patol. sper., *5*, 318 (1930)] hanno visto che raffreddando sia la cute come il muscolo di cane è possibile avere in entrambi i tessuti diminuzione del glicogeno e dell'acido lattico.

Anche da quanto hanno affermato Moracci e Trifilò [Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., *6*, 903 (1931)] appare dunque che il freddo modico determina in realtà un aumento della glicemia come espressione di una mobilizzazione del glicogeno epatico e muscolare ma che poi procedendo nel raffreddamento l'iperglicemia si esaurisce e segue una ipoglicemia la quale è espressione della diminuzione delle riserve idrocarbonate.

La somministrazione di glucosio ad un animale che sia in queste condizioni lo può salvare dalla morte.

Questa iperglicemia difensiva è però la conseguenza di una scarica adrenalinica?

In base alle ricerche di Ciaccio [Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., *5*, 997 (1930)] si potrebbe rispondere affermativamente perchè l'iperglicemia da freddo non si manifesta se gli animali sono privati delle capsule surrenali ed è di minore entità se sono parzialmente scapsulati con una stretta corrispondenza fra organo adrenalogeno rimasto e glicemia e conseguente maggiore o minore resistenza al freddo. Tale iperglicemia si manifesta già immediatamente dopo il bagno quando la temperatura è abbassata, mentre successivamente a misura che riscaldi l'animale il tasso glicemico gradatamente si abbassa. Lombroso [Biologia Medica, *12*], ha dimostrato però che la semplice iperglicemia non basta per la esaltazione delle combustioni (ipermetabolismo). Egli ammette che questo aumento del metabolismo come risposta al freddo sia dovuto anche alla vasocostrizione periferica determinata dall'adrenalina che inibisce la termolisi. Questa affermazione potrebbe trovare appoggio in precedenti ricerche di Morval [Compt. Rend. des séances de la Soc. de Biol., *95*, 1087 (1926)] nelle quali egli potè vedere come le cavie alle quali erano state asportate le capsule surrenali dimostravano un più rapido aumento del metabolismo basale per il freddo che non i controlli.

Alla stessa maniera Sarzana ha veduto [Rinnovamento Medico, *44*, (1934)] che negli animali in preda a diabete florizinico sottoposti a forte raffreddamento si ha un notevole aumento del metabolismo. Anche qui dunque sembra escluso il meccanismo carboidrato.

Geiger [Klin. Vschr., *11*, 1313 (1933)] rivedendo l'argomento della termoregolazione chimica nell'omeotermo in rapporto specie all'ipotermia, riconduce tuttavia la questione al ruolo degli ormoni che hanno uno stretto

rapporto col sistema nervoso autonomo: adrenalina e simpatico, vago ed insulina. Ribadisce la constatazione che la recisione delle fibre nervose che giungono alle capsule surrenali è sufficiente a determinare l'attenuazione del meccanismo termoregolatore capace di combattere l'ipotermia. E per quanto egli debba riconoscere che la scarica di adrenalina che le surrenali determinano per azione riflessa proveniente dai centri nervosi superiori e la successiva iperglicemia siano sempre in parallelo coll'andamento dei processi ossidativi, tuttavia egli ritiene che questa sia la via principale del meccanismo della termoregolazione chimica.

5° *Il meccanismo nervoso periferico.*

Passati in rassegna gli elementi che costituiscono il meccanismo termoregolatore centrale nervoso e quello ghiandolare, vogliamo brevemente accennare ad un meccanismo periferico non meno importante, specie in considerazione della termolisi. Che questo secondo meccanismo esiste è fuori discussione per gli esperimenti di Thaur e Peters [Pflügers Arch. f. ges. Physiol., *239*, 483 (1938)]. Questi AA. hanno visto infatti che colla estirpazione del telencefalo o del diencefalo, compreso l'ipotalamo, dopo un certo periodo di tempo in cui il meccanismo termoregolatore è notevolmente scosso, si ristabilisce una termoregolazione compatibile colle necessità vitali. Questo dimostra l'esistenza dei centri inferiori che entrano in funzione dopo che si è esaurito il trauma operatorio e che possono sino ad un certo limite assolvere il compito termoregolatore. Essi risiedono con tutta probabilità nel tronco toraco-lombare del sistema nervoso autonomo. Con maggiore precisione possiamo distinguere in detti centri periferici due sistemi, il primo facente parte del complesso simpatico propriamente detto (artosimpatico e parasimpatico), il secondo del così detto sistema metasimpatico. Quest'ultimo è costituito dall'insieme di quegli elementi nervosi intrinseci ai vari organi della vita vegetativa di cui presiedono alla regolazione ed al compimento delle singole funzioni (stomaco, intestino, ecc.) indipendentemente dalla superiore regolazione autonoma tanto da conservare l'attività fisiologica anche quando detti organi sono separati dalle restanti innervazioni estrinseche [Lunedei. Trattato di Medicina interna diretto da Ceconi, II ediz., vol. VII (1936)].

È notevole di interesse la constatazione che risultano privi di detto sistema metasimpatico quegli organi che come il fegato, il rene, le ghiandole sudorifere e buona parte delle ghiandole a secrezione interna, sono indipendenti dai centri diencefalici regolatori della termogenesi e dei ricambio.

Per quanto si riferisce al sistema nervoso autonomo simpatico, troviamo che esso è costituito da neuroni le cui fibre traggono origine da cellule situate essenzialmente nella colonna di Clarcke e che attraverso alle radici spinali anteriori giungono per i rami comunicanti bianchi alla catena ganglionare paravertebrale. Quivi incomincia un secondo neurone le cui fibre fuoriescono dai gangli pei rami comunicanti grigi (fibre amieliniche) le quali accollandosi ai nervi periferici ne seguono il decorso per distribuirsi variamente ai plessi periarteriosi in seno ai singoli organi.

A questo sistema simpatico appartengono quei riflessi vegetativi che percorrono archi diastaltici con punto di riflessione e livello dei gangli delle catene ganglionari laterali (riflessi della vita vegetativa).

Vi possono però essere oltre a riflessi propriamente detti, dei pseudoriflessi vegetativi i quali percorrono in via ascendente i nervi periferici per ri-

piegarsi poi sui gangli delle catene laterali e seguire quindi le vie proprie dei riflessi vegetativi.

A questi riflessi e pseudo riflessi vegetativi del sistema autonomo, appartiene la regolazione vasomotoria delle arterie e delle vene periferiche per mezzo della quale viene adattata la intensità della circolazione nei singoli territori vascolari alle esigenze locali e generali dell'economia.

In seguito poi alle ricerche di Krogh; Lewis; Feldberg e Schilf; Cannon e Bacq; ecc., si è però progressivamente data fisionomia particolare e autonomia notevole al sistema capillare. Così è scaturito dalle ricerche di questi AA. che quelli possiedono una complessa regolazione nervosa, ormonale e tissulare che li rende sotto un certo aspetto indipendenti dal restante letto circolatorio.

Per alcune ricerche (Hooker; Scriche e Policard; Steinach e Krahn; Krogh, Harrop e Rehberg) si può ritenere che i capillari siano innervati da fibre vasocostrittrici simpatiche le quali manifesterebbero un'azione tonica su di essi mantenendo un opportuno grado di tensione delle pareti.

Sulla esistenza di fibre parasimpatiche ad azione vasodilatatrice le opinioni sono meno concordi.

Indipendentemente dal tono delle fibre simpatiche i capillari risentono l'influsso ormonale dell'adrenalina che attiva, diciamo così, le terminazioni stesse.

Infine vi è un terzo elemento che agisce sui capillari che è stato messo per primo in evidenza da Lewis: le stimolazioni meccaniche o termiche sulla cute determinerebbero la messa in libertà da parte dei tessuti di prodotti biochimici (metaboliti tissulari) i quali, come già si è visto, modificherebbero il loro diametro e la loro permeabilità.

In alcuni casi l'ipotermia potrebbe essere causa per mezzo della vasodilatazione capillare consecutiva alla liberazione di « sostanze H » di una forte caduta della pressione sanguigna con sintomatologia di shock più o meno grave. In ambito di territorio cutaneo più ristretto e per minore liberazione di « sostanza H » si avrebbe la sintomatologia dell'orticaria da freddo.

Concetti moderni di ricambio energetico nell'uomo

Senza addentrarmi nel vasto campo della bioenergetica che ancora deve essere chiarita e precisata nella sua complessità, ritengo tuttavia utile esporre brevemente alcuni concetti che costituiscono parte fondamentale del nuovo corpo di dottrina.

Benedict e Du Bois avevano introdotto nella biologia e nella clinica due formule empiriche per la determinazione del metabolismo basale nell'uomo, il primo prendendo in considerazione il peso e la taglia del soggetto, il secondo considerando invece prevalentemente la legge della superficie corporea. Però Bohnenkamp [Pflügers Arch. f. ges. Physiol. *228*, 125 (1931)] ha sottoposto a rigorosa critica i concetti informatori dei due procedimenti dianzi citati ed ha applicato alla determinazione del metabolismo energetico le stesse leggi fisiche che danno la misura del raffreddamento di un corpo caldo.

Egli ha in tal modo ricavato per la determinazione del metabolismo una espressione matematica nella quale la quantità totale del calore prodotto dall'organismo è data dalla somma del calore disperso rispettivamente per irradiazione, conduzione, convezione, evaporazione (sudore) e di quello eliminato coll'aria espirata.

Winslow, Herrington e Page [Amer. Jour. of Physiol. *116*, 641, 656, 669

(1936) e *120*, 1, 135 (1937)] riprendendo gli studi di Bohnenkamp, e secondo la 1ª equazione della termodinamica, hanno affermato che la grandezza del metabolismo basale sarebbe:

$$M \pm S - E \pm R \pm C = O$$

ossia che:

$$M = E \pm S \pm R \pm C$$

dove M = metabolismo basale in calorie: E = calore disperso per evaporazione; R = calore disperso per irradiazione; C = calore disperso per convezione; S = calore acquistato o perso dall'organismo a seconda delle condizioni sperimentali.

Le grandezze fisiche ora indicate verrebbero ciascuna sperimentalmente così stabilite:

$$E = L\,w$$

dove L è costante di proporzionalità che rappresenta il calore latente di evaporazione dell'acqua; w corrisponde invece alla perdita di peso del corpo, dopo le correzioni per l'O_2 guadagnato e del CO_2 perso.

$$R = A_B\, k_R \left(T_W^4 - T_S^4 \right)$$

A_B è l'area del corpo; k_R è la costante di irradiazione; T_W è il potere irradiante del corpo nero e T_S è la temperatura media del soggetto (gradi assoluti).

$$C = f(T_S - T_A, V)$$

C è funzione della differenza tra la temperatura della cute T_S e la temperatura dell'aria ambiente T_A e il movimento medio dell'aria *V*.

C è preso con segno negativo quando la temperatura dell'aria è superiore a quella della pelle.

A_R, area del corpo effettivamemente irradiante, corrisponde al 75 % dell'area totale di Du Bois.

Applicando queste premesse teoriche all'esperimento, essi hanno trovato che per temperature da 17° a 42° circa, il metabolismo rimane costante. Che esiste una temperatura critica di 31°-32° per la quale il calore prodotto col metabolismo è compensato da quello perso per irradiazione, convezione e mediante l'evaporazione. Che a temperature più elevate il calore ricevuto dall'ambiente per irradiazione e convezione aumenta coll'aumentare della temperatura. Allora il calore introdotto è bilanciato esattamente da quello disperso per sudorazione. Sotto ai 31° l'evaporazione diminuisce rapidamente raggiungendo un valore minimo che si mantiene invariato da (25°-26°) in avanti. La temperatura cutanea diminuisce per vasocostrizione e questa diminuzione entra in scena solo dopo che è cessato l'effetto regolatore della sudorazione. Il calore perso per irradiazione e convezione diminuisce pure linearmente.

Dagli schemi che gli AA. riportano, risulta anche che mentre il calore perso o acquistato per irradiazione e convezione procede linearmente, la perdita di calore per sudorazione e la diminuzione della temperatura cutanea sono gli elementi regolati fisiologicamente che servono a mantenere l'equilibrio termico dell'uomo.

Fisiopatologia dell'ipotermia

Come si è accennato nelle premesse tra tutti gli esseri viventi del regno zoologico, l'uomo è certo uno degli organismi che presenta il massimo di

adattabilità alle condizioni più varie di temperatura ambiente. Infatti sappiamo che esso può vivere da + 50° a — 50° di temperatura. Però dobbiamo considerare che questa ampiezza di gradazione termica nella quale è consentita la vita dell'uomo, è legata per le temperature più basse sopra 0° sino ai — 50° alla necessità di aiutare i meccanismi fisiologici per mezzo degli indumenti. Questi a seconda delle loro caratteristiche (materia di cui sono costituiti, modo col quale vengono confezionati, tessitura, colore, ecc.) costituiscono un elemento protettivo che impedisce più o meno sia la dispersione del calore, per conduzione e per irradiazione, quanto la eliminazione del vapore acqueo.

Per l'organismo umano, la difesa rappresenta, una protezione sia contro l'effetto locale del freddo, ma ancor più contro l'azione generale dello stesso. Schade nella sua bella trattazione delle lesioni da ipotermia nell'Handbuch di Bethe, afferma che le lesioni generali da freddo sono la espressione della somma delle azioni locali. Questa affermazione però non corrisponde alla critica dei fatti perchè è possibilissimo avere l'assideramento senza che vi sia congelamento di parti singole. Alla stessa maniera che il calore può determinare la morte per colpo di calore senza lesioni esterne apparenti, anche per la cripatologia si deve considerare un'azione generale accanto alle lesioni locali; e tutta la trattazione che precede dimostra come tale azione generale possa instaurarsi indipendentemente da alterazioni circoscritte. Ecco quindi che anche noi ci associeremo a quelli che parlano dell'assideramento indipendentemente dal congelamento. Così Flörchen [Ergeb. d. Chirurg. u. Orthop., *12*, 131 (1920)] in una pubblicazione sulle lesioni da caldo e da freddo in guerra, afferma decisamente la necessità di questa differenza poichè il limite inferiore di temperatura al quale può resistere l'organismo *in toto* è alquanto più elevato di quello nel quale localmente compaiono lesioni o morte dei tessuti.

Tale distinzione è oggi consegnata alla letteratura, cosicchè da tutti gli AA. si differenzia l'assideramento dal gongelamento.

Riesce difficile stabilire quale sia la temperatura minima interna concepibile colla vita per l'omeotermo perchè questa non solo sarà diversa da specie a specie, da un sesso all'altro, ma sarà anche diversa a seconda dell'età e sarà corrispondente alla particolare fisonomia biologica di ciascun individuo.

Con questo si spiega la differenza riscontrabile tra i diversi AA. nell'indicare detta temperatura limite ancora compatibile colla vita. Sembra tuttavia che per l'uomo questo limite sia intorno ai + 24°,6 (Sonnenburg e Tschmarke).

Lefèvre J. [Lutte de l'Homéotherme forcé par le froid; Traité de Physiol. di Roger e Binet, vol. VIII, pag. 468 (1929)], afferma che per gli omeotermi la temperatura minima compatibile colla vita è di + 25°. Altri AA. hanno trovato delle temperature esterne assai basse; così Giaja e Gelineo [C. r. Acad. d. Sci., Paris, *200*, 2114 (1935)] hanno visto che il coniglio sopporta i — 45° per 3 ore ed il cane i — 160° per 5 ore senza venire a morte quando siano a tempo, opportunamente soccorsi.

L'organismo quando trovasi in ambiente a basso livello termico mette in gioco tutti i meccanismi di difesa per ovviare alla eccessiva perdita di calore. Assistiamo così da prima ad un acceleramento di tutte le funzioni che sono connesse alla termogenesi: frequenza del respiro e del circolo, aumento dell'attività muscolare tonica e di contrazione, vasocostrizione periferica e pallore della cute, diminuzione della secrezione di vapor acqueo sino alla *perspiratio insensibilis*.

Tutte queste modificazioni dell'atteggiamento fisiologico del soggetto sot-

toposto ad un intenso raffreddamento, hanno per effetto di aumentare la termogenesi e diminuire la termolisi. Lefèvre afferma che per un forte raffreddamento di 10°, l'uomo può produrre un'enorme quantità di calorie riparatrici delle perdite eccessive. Ma se l'attacco è troppo lungo ecco che la produzione termica non è più sufficiente a coprire le spese e allora la temperatura corporea si abbassa. Lefèvre e Di Macco hanno dimostrato che negli animali sottoposti ad un intenso raffreddamento la temperatura interna prima di cedere dimostra talora un'iniziale sollevamento.

Quella che prima si abbassa è però la temperatura cutanea poi anche quella centrale cede ed ambedue proseguono parallelamente. Se la temperatura profonda non riesce a mantenersi al di sopra di 25° la depressione vitale è così forte che il soggetto è condotto irrimediabilmente alla morte.

Quest'ultima è preceduta ed accompagnata da una serie di modificazioni fisiopatologiche che possiamo brevemente riassumere. La pelle è l'organo che protegge l'organismo contro l'azione del freddo. Se questo è intenso i colloidi dallo stato di sol vengono trasformati in gel [Schade: Münch. med. Wochen., *67*, 449 (1920)]. I vasi cutanei risentono per primi l'azione ipotermizzante che agisce in superficie; da prima si può avere solo anemizzazione, con abolizione della secrezione del sudore e riduzione della « perspiratio insensibilis » al valore minimo. Poi perdurando la vasocostrizione si ha uno stato di asfissia locale che porta ad acidosi ematica e tissulare. Anche la parete vascolare può essere interessata ed aversi la formazione di trombi. A carico dei tessuti superficiali si hanno alterazioni cellulari riferibili essenzialmente a variazioni di permeabilità prima ed a squilibri osmotici poi, dovuti a variazione della quantità di acqua legata ai colloidi protoplasmatici.

Le terminazioni nervose come elementi fortemente sensibili a tutte le variazioni della crasi sanguigna, risentono assai rapidamente delle alterazioni locali [Hashimoto M.: J. of orient. Med., *12*, 25 (1930)]. Da Fano ha precisato che il reticolo che costituisce l'apparato cellulare di Golgi presenta prima filamenti più spessi e più corti, poi può totalmente scomparire [Jour. of nerv. a. ment. dis., *53*, 353 (1921)].

I fenomeni vasomotori sono assai estesi e vanno dalla cute agli organi più profondi. Kinishita lo ha visto bene nei vasi dell'orecchio del coniglio [Jap. J. med. ecc., *2*, 16 (1931)] dove si ha una forte vasocostrizione dovuta ad eccitamento simpatico. Nel sangue si ha una serie di modificazioni che consistono in leucopenia, specie linfopenia; diminuzione dei monociti, degli eosinofili e degli eritrociti, la resistenza globulare è pure più bassa, la viscosità ed il tempo di coagulazione sono aumentati. Il CO_2, l'azoto residuo, l'acido urico, l'ammoniaca e gli amminoacidi sono diminuiti. Aumenta il glucosio, l'acetone e l'acido lattico. Quantitativamente le albumine non sono variate. [Jamaguchi S.: Journ. of orient. med., *5*, 71 (1926); *41*, 746 (1927)]. Esse però presentano una maggior affinità per l'acqua di modo che aumentando la grandezza delle micelle colloidali aumenta pure la viscosità del sangue [Jochims J.: Pflügers Arch., *227*, 759 (1931)]. Il peso specifico e la pressione osmotica del siero aumentano perchè si ha ritenzione di sali [Gilmann A. e Barbour H.: J. of Pharmacol., *51*, 131 (1934)].

La fagocitosi diminuisce di intensità [Fenn W. O., Journ. of gen. physiol., *4*, 331 (1922)]. Nelle cellule in divisione cariocinetica avviene facilmente ispessimento ed agglutinazione dei cromosomi nucleari e bloccaggio della mitosi, tutto il corpo cellulare può presentare un grado variabile di retrazione [Vintenberger P.: C. R. Soc. Biol., *103*, 705 (1930)].

Il muscolo va pure incontro ad alterazioni della sua struttura colloidale per l'accumulo in esso di acido lattico; come conseguenza di questo fatto si può avere una vera e propria rigidità [Bottazzi F.: Ergeb. d. Physiol., *24*, 308 (1925)].

Considerando il quadro dell'assideramento nel suo complesso Di Macco [Riv. Pat. *6*, 405 (1936)] ha distinto due fasi; la prima nella quale si ha ipercalcemia e ipopotassiemia parallelamente ad ipertensione e tachicardia ed aumentata termogenesi, di guisa che la temperatura del corpo può essere alquanto superiore alla norma. Sarebbe questa la fase nella quale prevale l'azione del sistema ortosimpatico-adrenalina (H. Meyer). In una seconda fase, verso lo stadio terminale, il calcio ritorna al valore iniziale assieme a diminuzione della pressione, a bradicardia ed ipoglicemia. Queste manifestazioni hanno pertanto un carattere prevalentemente parasimpatico.

Naturalmente tutte le modificazioni fisico-chimiche fanno risentire i loro effetti sugli elementi più delicati e più importanti dell'economia. Il sistema nervoso centrale, specie coi suoi centri superiori, entra in uno stadio di sofferenza che più tardi si fa risentire sui centri vitali del respiro e del cuore.

Conclusioni.

La funzione termoregolatrice non è riferibile a parziale attività di un gruppo di organi o sistemi ma coinvolge tutto l'organismo nella sua complessità organica e funzionale. Diamo importanza preminente nella termoregolazione, in rapporto alla temperatura ambiente, al sistema nervoso autonomo in armonica correlazione colle ghiandole endocrine ad esso fisiologicamente collegate.

Per temperature inferiori a quelle della neutralità termica l'azione difensiva spetta al gruppo delle ghiandole endocrine eccito-metaboliche (tiroide e surrenali) che innalzano la termogenesi, agendo sinergicamente alla sezione orto-simpatica del sistema nervoso autonomo.

La termolisi è funzione periferica dipendente in parte dalla termogenesi, prevalentemente però dalle condizioni fisiche dell'ambiente. Risulta costituita dei seguenti elementi: sudorazione o « perspiratio sensibilis »; « perspiratio insensibilis »; conduzione, irradiazione e convezione cutanee del calore.

Per le basse temperature ambiente la termolisi non presenta una importanza paragonabile a quella della termogenesi alla quale deve essere attribuita la massima parte della difesa contro il freddo.

RIASSUNTO.

L'A. riassume la letteratura essenziale sulla termoregolazione con particolare riferimento alla difesa dell'organismo contro il freddo.

Mette così in rilievo l'importanza che il sistema nervoso autonomo e le ghiandole a secrezione interna presentano nel mantenere costante la temperatura dell'omotermo uomo.

Roma, 1939 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier. C. Frugoni, dir. - A. Pozzi, resp.

Anno XLVI — Roma, 1° Luglio 1939 - XVII — Num. 7

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

PREZZI D'ABBONAMENTO ANNUO AL « POLICLINICO » PER IL 1939

Singoli:	Italia	Estero	Cumulativi:	Italia	Estero
(1) ALLA SOLA SEZIONE PRATICA (settimanale)	L. 70 —	L. 115	(2) ALLE DUE SEZIONI (pratica e medica) . .	L. 110	L. 165
(1-a) ALLA SOLA SEZIONE MEDICA (mensile) . .	L. 55 —	L. 65	(3) ALLE DUE SEZIONI (pratica e chirurgica)	L. 110	L. 165
(1-b) ALLA SOLA SEZIONE CHIRURGICA (mensile)	L. 55 —	L. 65	(4) ALLE TRE SEZIONI (prat., med. e chirur.)	L. 140	L. 195

Un numero separato della SEZIONE MEDICA o della CHIRURGICA L 6; della PRATICA L. 4,00

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA

Azione di lipoidi di vari organi sullo stato funzionale del S. R. I.

(Prime osservazioni su di un mezzo di regolazione umorale del sistema stesso) (Nota preventiva).

Dott. MARIO TORRIOLI, aiuto e docente.

L'osservazione occasionale che dette inizio a queste ricerche, fu dovuta ad una particolare tecnica di strazione usata nel 1935 da me e Galeazzi per studiare su cultura di midollo osseo di cavia l'azione di estratti di milza di cavia. Per non allontanarci dalla comune tecnica di allestimento dei trefoni e per utilizzare la pratica che avevo acquistato in precedenti esperienze con Puddu, usammo il metodo semplicissimo di triturare la milza fresca con sabbia di quarzo e di riprendere la poltiglia in soluzione fisiologica che veniva direttamente usata dopo prolungata centrifugazione a 2500 giri. Il liquido opalino così ottenuto, pur essendo un estratto acquoso, conteneva sospese numerose particelle, in gran parte costituite da gocciole lipidiche minutissime. I risultati delle osservazioni in cultura con la semplice aggiunta di una parte di tale estratto ad una parte di plasma, furono evidenti. Tutte le cellule mieloidi presentarono precocità di migrazione e fenomeni di stimolazione, probabilmente riportabili ad una semplice azione trefonica di nessun valore specifico. Gli emoistioblasti, invece, presentavano fatti non riportabili ad una semplice stimolazione aspecifica. Il protoplasma assumeva nella quasi totalità di dette cellule una tinta più intensamente e più decisamente basofila, i contorni si facevano più netti ed arrotondati, il volume della cellula abitualmente aumentava. Il nucleo, pur mantenendo il caratteristico aspetto istioide,

presentava una rete cromatinica più spessa e più addensata. Soprattutto evidente, infine, fu l'aumento dell'attività fagocitaria di questi elementi. Dalla ventiquattresima alla settantaduesima ora una forte percentuale di essi svolse attività macrofagica. Fu possibile contare fino a nove elementi fagocitati, tanto della serie rossa che della bianca.

Accanto a questi fati di stimolazione, gli emoistioblasti svolgevano anche la loro comune azione fissando nel loro protoplasma le gocciole lipidiche contenute nell'estratto. Essi infatti presentavano nel loro protoplasma inclusioni lipidiche quando i controlli non mostravano ancora nessuna traccia della steatosi da cultura.

Orbene, essendoci sembrato di scorgere un certo parallelismo tra il numero di gocciole lipidiche assunte ed imponenza di fenomeni seguenti in ciascuna cellula pensammo di eseguire controlli con estratti splenici privati di dette gocciole mediante un semplice trattamento con etere. I risultati confermarono in pieno il presupposto teorico dimostrando una completa inattivazione degli estratti in seguito a questo trattamento (*).

Messo così sulla via giusta, intrapresi insieme a Pusic dei tentativi, che risultarono lunghi e laboriosi, per allestire estratti splenici che risultassero costituiti solo da minutissime gocciole lipidiche emulsionate in soluzione fisiologica. Riuscimmo, dopo molte prove, nello scopo mediante una tecnica che è dettagliatamente descritta nel lavoro originale e credemmo opportuno di trasportare direttamente il campo di studio all'animale vivente. I risultati, mediante somministrazione di dosi molto elevate endovena a conigli, furono i seguenti.

a) Iperplasia imponentissima di tutto il S.R.I. in tutte le sue stazioni con fatti particolarmente evidenti nella sezione cellulare.

b) Conseguente pseudoaplasia midollare. Il midollo osseo infatti risultava costituito quasi esclusivamente da enormi cellule monocitoidi di natura istioide, sommerse in un reticolo enormemente sviluppato.

c) Nessun fatto di tendenza alla collagenizzazione anche là dove i fatti di iperplasia reticolare erano più imponenti.

d) Transitorio stato iniziale di stimolazione alla linfogenesi dimostrato da una crescita delle cellule linfoidi in circolo.

Questi risultati naturalmente, esigevano controlli e per non dilungarmi troppo, dirò subito che tra questi risultarono di gran lunga i più interessanti quelli eseguiti con estratti di testicolo. Già Maximow aveva osservato una azione fibroblastizzante degli estratti testicolari e questo ci indusse a controllare il fatto in vivo con il nostro metodo. I risultati ottenuti con Alleva e recentemente pubblicati sono i seguenti:

a) Iperplasia modica diffusa di tutto il S.R.I.

b) Nessun fenomeno di eccitazione, ipertrofia o metaplasia monoci-

(*) Questi primi dati sperimentali non solo portavano ad ammettere che la frazione lipidica contenesse il principio attivo, ma che lo svolgersi della azione specifica di quest'ultimo fosse condizionata alla assunzione diretta delle gocciole lipidiche nel protoplasma cellulare. Infatti esisteva un parallelismo in cultura tra quantità di granuli assunti ed entità della risposta cellulare. Anche questo punto delicatissimo è attualmente in studio mediante la tecnica dei lipidi colorati in cultura (De Ferrari). Colorando, infatti, con opportuni accorgimenti di tecnica, le gocciole lipidiche dell'estratto, si può seguire con massima esattezza sia in culture fresche sia in quelle fissate e colorate, tutte le fasi della lipoidopessi in vitro. I primi risultati con questa tecnica sembrano confermare che le gocciole lipidiche svolgono la loro azione solo se direttamente assunte nel protoplasma cellulare.

toide delle cellule del reticolo, presentando, invece, queste ultime in molti punti, un aspetto fibroblastico.

c) Netti fenomeni di collagenizzazione nei punti maggiormente colpiti.

d) Conseguente aplasia vera del midollo osseo che si presentava povero di cellule e con un reticolo ispessito e tendente in alcuni punti alla collagenizzazione.

Questi essendo i fatti osservati sovraccaricando di estratti animali normali, sorgeva naturale l'idea di vedere se gran parte di questo differente indirizzo citoevolutivo restasse potenzialmente immagazzinato e se fosse possibile evidenziare il fenomeno introducendo nell'esperimento anche un fattore che costituisse uno stimolo capace di scatenare una risposta del S.R.I. In altri termini si trattava di vedere se anche nella istogenesi di un tessuto patologico fosse possibile cambiare la risposta tissurale agendo con l'uno o l'altro dei nostri estratti. Fu scelta (Torrioli-Robotti) la tubercolosi sperimentale della cavia ed i risultati confermarono in pieno il presupposto. Infatti negli animali trattati col milza predominarono i fatti proliferativi del S.R.I. tanto nella sezione reticolare che in quella cellulare mentre negli animali trattati con testicolo furono evidenziati al massimo i fatti di connettivazione e di barrieramento dei focolai infiammatori. E questi fenomeni così imponenti avvennero, si noti con dosi infinitivamente minori di estratto che non nel coniglio normale.

Naturalmente queste prime esperienze si limitarono allo studio istologico delle risposte tissurali. Un lavoro attualmente in corso (Torrioli-Pirolli) si propone di stabilire l'eventuale influenza dei due estratti sul decorso dell'infezione sperimentale della cavia.

I risultati con estratti di testicolo facevano però intravvedere un'altra possibilità che cioè anche altri organi, anche se apparentemente non legati con il S.R.I. potessero fornire estratti lipidici attivi sul sistema stesso. Tutta una serie di lavori è in corso per studiare l'azione del timo, delle ovaie, della ipofisi, del midollo osseo e del sangue totale. I risultati primi confermarono la presenza di azioni specifiche del massimo interesse che verranno quanto prima descritte nei lavori definitivi.

Un altro punto essenziale si imponeva allo studio, l'isolamento cioè del principio attivo.

Riconoscendo che uno studio sistematico e definitivo su questo punto poteva essere condotto solo in un laboratorio di biochimica ed avendo già deciso di affidare ad altri questo compito, mi sono preoccupato solo di stabilire, per evidenti fini pratici, in quale dei solventi dei grassi il principio attivo fosse solubile.

Dopo lunghe e pazienti ricerche condotte con le singole frazioni sia in vitro che in vivo, mi sono convinto che il principio attivo è solubile in etere ed insolubile in acetone. Sono riuscito, quindi, ad ottenere estratti attivissimi portando la seguente modificazione alla tecnica originaria descritta nel lavoro con Pusic. La polpa di organo triturata e privata delle parti connettivali, viene bollita in alcool a 90° per dieci minuti. Polpa ed alcool vengono quindi posti in essiccatore fino alla rigorosa scomparsa di ogni minima traccia di solvente. Il residuo così ottenuto viene estratto con etere in un comune apparecchio e ricaduta finchè l'etere ricambiato non risulta incolore. L'estratto etereo viene riportato a secco ed il residuo viene trattato con acetone. La frazione non solubile in acetone viene nuovamente ripresa in etere e quindi emulsionata come nella tecnica originale.

Il trovare gli estratti così ottenuti ricchissimi di principio attivo, non è sufficiente, a mio modo di vedere, ad identificare il principio attivo stesso con i fosfolipidi. Non si può escludere l'ipotesi che il principio sia contenuto nella frazione pur non essendo identificabile con questi o che sia addirittura liposolubile ed in essi contenuto. Ma come ho detto non avendo nè i dati nè la competenza sufficiente ad occuparmi dell'argomento, lascio ad altri la soluzione di questo problema.

Tornando invece al campo di studi propostomi, mi sono domandato, se, data la assoluta innocuità dimostrata dai miei estratti negli animali da esperimento, fosse stato possibile studiare qualche eventuale applicazione terapeutica.

Da quanto sopra si è detto risulta chiaro che l'azione esercitata dagli estratti doveva sopratutto riflettersi sopra due fondamentali aspetti corrispondenti alle due più importanti funzioni delle cellule istioidi: da una parte, cioè, le emopatie e dall'altra il gruppo di affezioni in cui la risposta mesenchimale assume fondamentale importanza come le infezioni specialmente croniche, le ulceri, i granulomi ecc.

Ricorderò qui in un brevissimo sguardo riassuntivo i risultati ottenuti mettendo in rilievo solamente i dati che interessano dal punto di vista della fisiopatologia generale, rimandando ai singoli lavori per tutti i dettagli ed i particolari di interesse puramente pratico.

Esporrò brevemente i dati riguardanti le leucemie. Il presupposto teorico che ci indusse a tentativi terapeutici in questo campo derivava dal quadro ottenuto sperimentalmente negli animali trattati con estratti splenici e testicolari. Come si ricorderà, nel primi, si oservava un quadro di pseudoaplasia del midolo osseo, essendo le cellule mieloidi tutte o quasi sostituite da grandi cellule vicinissime all'emoistioblasto che evidentemente avevano perduto la capacità citoevolutiva ematica; facendo eccezione dei soli megacariociti che, essendo attraverso il prepolicariocito di diretta derivazione emoistioblastica, restavano abbondantissimi. Con gli estratti testicolari, invece, l'aplasia o meglio la ipoplasia era vera, presentandosi il midollo osseo poverissimo di ogni sorta di cellule che erano immerse in un reticolo abbondante e tendente alla collagenizzazione; trattandosi, evidentemente, in questo caso, di orientamento dell'emoistioblasto verso il fibroblasto con perdita di ogni indirizzo citoevolutivo ematico. I risultati furono i seguenti.

Leucemie mieloidi. — Va innanzi tutto ricordato che con trattamenti anche prolungati sia di milza che di testicolo non si ebbe alcuna influenza sulla dimensione e sulla forma della milza e del fegato e di tutte le altre sedi di tessuto patologico direttamente controllabili. Solo con gli estratti di testicolo, prolungando molto il trattamento si notò qualche piccola riduzione degli organi ipocondriaci con un contemporaneo aumento della consistenza di essi. Nel sangue circolante, invece, dobbiamo distinguere nettamente quanto avviene con ciascuno dei due estratti usati. Il numero dei leucociti circolanti subisce, sotto il trattamento con gli estratti splenici, una deflessione di non grande entità ma costante, e, sopratutto, se il tasso leucocitario era in via di accrescimento nei giorni precedenti all'inizio del trattamento, si assiste ad un arresto costante del movimento ascensionale. Contemporaneamente la formula presenta una evidente tendenza all'aumento delle forme più mature; i conteggi in cifra assoluta dimostrano infatti che la deflessione numerica è tutta a carico delle forme più immature e che l'arresto della crescita corrisponde ad una sospensione della immissione in circolo delle forme stesse. Tutto ciò corrisponde esattamente al presupposto di un arresto dell'indirizzo

citoevolutivo ematico delle cellule staminali con conseguente arresto di immissione in circolo di nuove cellule. Naturalmente bisogna anche ammettere che le cellule rimaste in circolo proseguono ivi il loro processo di maturazione, così si spiega come in alcuni casi presi all'inizio e con tasso leucocitario non eccessivamente elevato sia possibile con un trattamento di una ventina di inizioni avere un sangue periferico costituito quasi esclusivamente di metamielociti e polinucleati adulti. Se si insiste però nel trattamento il quadro gradatamente cambia. Si comincia con l'assistere alla immissione in circolo di cellule di evidente derivazione istioide che per non perdermi in troppo lunghe descrizioni chiamerò senz'altro monoblasto istioide, poi queste cellule assumono sempre più caratteri di immaturità finchè si arriva alla immissione di tipici emoistioblasti. Non è facile interpretare un fatto simile ma a me sembra abbastanza verosimile l'ipotesi che questa fase sia dovuta all'evolvere della malattia e che questa porti all'iperplasia di un sistema di cellule istioidi la cui evoluzione mieloide sia inibita dal trattamento. Tutto questo porta per incidente a considerare la istogenesi della mielosi leucemica. Se l'ipotesi sopraccennata è esatta si dovrebbe ammettere che l'essenza della malattia risieda nelle cellule staminali le quali, sottoposte ad uno stimolo che le porti all'iperplasia proseguono poi per il loro comune processo evolutivo che diverrebbe così, un semplice epifenomeno anche sperimentalmente sopprimibile senza che per questo il decorso complessivo della malattia venisse influenzato. Questo naturalmente qualora una ipotesi più convincente non ci permettesse di spiegare in altro modo i fatti osservati. Ad ogni modo dal punto di vista del problema che in questo momento ci interessa crediamo che, restando al primo tempo della risposta ematica (fase di maturazione della formula) si possa concludere che effettivamente è possibile influire profondamente sulla funzione emoistioblastica con la somministrazione dei nostri estratti.

La risposta del sangue periferico alla somministrazione di estratti di testicolo è sulle prime molto simile a quella che si ottiene con gli estratti di milza; lieve diminuzione, cioè, del tasso leucocitario ed arresto della crescita qualora essa sia in atto al momento dell'inizio del trattamento. La differenza consiste nel fatto che anche prolungando notevolmente il trattamento, non si assiste mai alla seconda fase di reazione emoistioblastica. Anche questo fatto è perfettamente spiegabile con i dati sperimentali; infatti, se si ammette che un tal tipo di estratti imprima all'emoistioblasto un indirizzo fibroblastico, è logico ammettere come conseguenza una perdita completa di ogni tipo citoevolutivo ematico. Da lunghe somministrazioni di estratto testicolare noi abbiamo ottenuto degli effetti discreti anche dal punto di vista clinico con costante riduzione del tasso leucitario, con notevolissime maturazioni della formula, con ripresa talvolta soddisfacente dell'ematosi. Gli effetti migliori si ottennero in forme recentissime, con organi ipocondriaci non molto ingranditi, con tasso leucocitario di poco superiore ai centomila. Nelle forme con oltre trecentomila leucociti, con milza all'ombelicale trasversa od oltre, duranti da molto tempo e soprattutto ripetutamente irradiate, gli effetti furono sempre più scarsi e spesso nulli. Questo fa ammettere innanzi tutto che la massa di tessuto patologico sul quale si deve agire abbia la sua importanza e, in secondo luogo, fa rivedere un pò l'ipotesi patogenetica sovraesposta. Ammettevamo quivi che il processo morboso di natura ignota avesse la sua sede nelle cellule staminali e che l'evoluzione mieloide del tessuto non fosse altro che una conseguenza di quel fatto primitivo. Quanto abbiamo ora detto per il testicolo ci porta a modificare questa ipotesi. Se infatti lo stimolo pro-

liferativo fosse circoscritto al solo emoistioblasto, una volta soppresso o inibito il suo potere citoevolutivo ematico dovremmo assistere ad una scomparsa od ad una riduzione notevolissima del fenomeno leucemico. La sua persistenza solo lievemente attenuata ci porta invece ad estendere la capacità proliferativa e, quindi, evolutiva mieloide anche alle primissime forme di evoluzione ematica, ossia all'emocitoblasto. Questa costruzione ipotetica ci aiuterà molto, come vedremo ad interpretare i fenomeni di cui stiamo per parlare.

Leucemie acute. — Anche se si considera da un punto di vista strettamente teorico il problema, si comprende subito come gli estratti di milza debbano riuscire dannosi nelle leucemie acute. Se alla tumultuosa proliferazione di cellule immature ed atipiche noi aggiungiamo un principio stimolante ed inibente la maturazione, non facciamo evidentemente che aggravare la situazione. Ed infatti dei cauti tentativi eseguiti in questo campo ci hanno consigliato a desistere immediatamente dal tentativo.

Profondamente differente ci si presentava dal punto di vista teorico il caso degli estratti testicolari. Sopprimere ogni possibilità evolutiva ematica dell'emoistioblasto senza indurre alcuno stimolo, come nel caso della milza, ci sembrava dovesse certamente giovare a questi malati; i nostri tentativi quindi in questo campo furono numerosi e ripetuti. Per rendere conto dei risultati ci è necessario ricorrere ad una distinzione che non corrisponde ad alcuna di quelle comunemente usate nella sistemazione nosologica di questo gruppo di malattie. Ma ci induce a far questo la profonda diversità di risposta al trattamento ottenuto nelle differenti forme. In un gruppo di casi, che si potrebbero classificare come leucemie linfatiche acutamente esordienti, si trattava sempre di soggetti di età avanzata nei quali esordiva con febbre, diatesi emorragia specialmente gengivale ed astenia profonda, una lifopatia sistematica accompagnantesi a splenomegalia che raggiungeva rapidamente le tre o quattro dita sotto l'arco costale. Il reperto ematico di questi soggetti dimostrò subito un aumento dei globuli bianchi dai venti fin oltre i centomila con rapida caduta contemporanea dei globuli rossi. La formula dimostrò sempre una quantità enorme (fino all'80%) di emoistioblasti grandi, fogliacei che molto spesso erano ridotti ad un nucleo spoglio di protoplasma con evidenti note degenerative. Il resto della formula dimostrava manociti istioidi, scarsissimi linfoblasti e prolinfociti, ed uno scarso numero di polinucleati. Piastrine scarsissime ed in un caso assenti. Il midollo osseo dimostrava un quadro di metaplasia linfoide del midollo con anaplasia, con predominanza, cioè, di cellule staminali etipiche. L'entità della lesione ematica, l'anemizzazione grave, la piastrinopenia con conseguente diatesi emorragica fecero subito escludere la monocitosi febbrile e tale esclusione fu confermata dal successivo decorso.

Tutti i casi trattati con estratti testicolari appartenenti a questo gruppo, risentirono un giovamento immediato e notevolissimo. Si assistette nel giro di una o due settimane alla scomparsa della febbre e delle emorragie, alla riduzione notevolissima delle linfoghiandole e ad una discreta diminuzione della milza che rimase però sempre alcune dita sotto l'arco costale. Nel sangue circolante si assistette alla scomparsa quasi totale delle cellule emoistioblastiche, alla ricomparsa delle piastrine ed a una ripresa della ematosi talvolta notevolissima. A distanza di tempo (seguo un caso da un anno e mezzo) e continuando il trattamento, le condizioni si mantengono soddisfacenti: la milza sempre sotto l'arco a due o tre dita, le ghiandole appena sensibili, ematosi buona e talora ottima, nel sangue circolante il quadro tipico di una leucosi linfoide modesta.

Basta sospendere per più di un mese il trattamento per vedere prima un ritorno del vecchio quadro ematico e quindi una ricomparsa della sintomatologia clinica minacciosa. I risultati meno buoni sono stati ottenuti nella unica donna appartenente a questo gruppo di malati.

In tutti gli altri casi che, per non dilungarmi troppo, chiamerò sen'altro comuni leucemie acute appartenenti per lo più ad individui giovani con impronta ematica abitualmente mieloide, altamente febbrili con quadro settico molto pronunciato i risultati furono pure univoci. Sinteticamente posso dire di avere ottenuto un miglioramento ematologico cui corrispose un miglioramento clinico scarso o nullo. In più di un caso si assistette ad una diminuzione di numero di leucociti con normalizzazione relativa della formula mentre la febbre continuava il suo corso, lo stato settico non migliorava, l'ematosi non riprendeva e l'esito abituale giungeva in tutti i casi anche se in molti con un ritardo notevole su quello che è il tempo solito di durata di queste forme.

In linea generale si può dire che nelle forme di leucemia acuta in cui predomina il quadro periferico e centrale della compromissione emoistioblastica, il trattamento con estratti di testicolo risponde con un miglioramento effettivo anche clinico mentre nelle forme a partecipazione soprattutto emocitoblastica il miglioramento è scarso e clinicamente quasi nullo. Una casistica ancora troppo scarsa in fatto di leucemie linfatiche croniche non mi permette affermazioni decise.

Non spenderò troppe parole, anche, per tutto un gruppo di esperienze condotte sia con estratti splenici sia testicolari su processi ulcerativi dei più svariati tipi (ulceri tripicali, trofiche, varicose, coliti ulcerose ecc.). In tutti questi casi l eapplicazioni locali e la somministrazione endovenosa degli estratti soprattutto testicolari hanno dimostrato una netta azione favorevole, ma la casistica non è ancora sufficiente a delineare una diversità di risposta tale che possa essere utilizzata dal punto di vista che attualmente ci interessa. Diremo solo che un serie di esperienza di Sorce con estratti di milza, secondo la nostra tecnica, sulla guarigione delle ferite sperimentali avrebbero dimostrato che gli effetti più evidenti si ottengono con la somministrazione endovenosa rispetto alla applicazione locale. Questo fatto fa sempre più pensare che domini anche nella risposta locale lo stato funzionale generale del S.R.I. Tutte le nostre esperienze in corso su questo punto sono dirette a confermare questo modo di vedere.

L'altro punto pratico verso cui si volse la nostra attenzione fu la tubercolosi nele sue varie manifestazioni. I risultati brillanti del trattamento con estratti splenici delle pleuriti tubercolari sono state da noi già pubblicate. Come già abbiamo avuto occasione di mettere in rilievo, i fattori che si intersecano nel determinismo di questi fenomeni sono così molteplici e così difficilmente analizzabili che dal nostro punto di vista non ci sarebbero di alcuna utilità. Non è azzardato dire, però, che in essi il ruolo giocato dal S.R.I.deve essere certamene predominante. Attualmente le nostre esperienze pratiche vertono sulla tubercolosi polmonare. Chi sa quanto sia difficile affermare o concludere, in questo campo di esperienze, non si meraviglierà se dopo più di un anno di lavoro e pur in possesso di risultati in apparenza buoni io non mi senta ancora autorizzato a dir nulla di preciso in proposito. sopra accennati.

Questa prima serie di ricerche, frutto di molti anni di lavoro, anche se tutt'ora incompleta, permette un primo inquadramento della questione e l'enunciazione di alcune ipotesi che pur non potendo assumere l'aspetto de-

finitivo di precise affermazioni rivestono l'importanza di ipotesi di lavoro che riusciranno utili per l'impostazione delle future esperienze.

Noi crediamo, infatti, che la somministrazione endovenosa di lipoidi emulsionati non rappresenti un puro artificio di tecnica sperimentale ma che costituisca, invece, una accentuazione di una condizione fisiologica. E' noto come oggi si riconosca agli ematoconi plasmatici una natura lipidica almeno parziale. Ed è anche noto come la permanenza di ematocomi dopo digiuno prolungato abbia fatto ammettere una genesi endogena per una aliquota di essi. Che il destino, poi, di queste gocciole sia di venir assunte direttamente dalle cellule istiocitarie è ormai così pacifico che si è pensato di utilizzare la funzione lipoidopessica come prova funzionale del sistema R.I. Ciò posto non resta che a domandarci se in condizioni fisiologiche gocciole lipidiche possano venire immesse direttamente in circolo dai diversi organi.

Ammesso che in quasi tutti gli organi e particolarmente in alcuni (milza testicolo) i fenomeni di citolisi sono continuamente attivi e ben conoscendo che tale citolisi si accompagna sempre a formazione di gocciole lipidiche endoprotoplasmatiche (lipofanerosi) per scissione di complessi lipoproteici, separazione protoplasmatica ecc. crediamo di poter rispondere affermativamente a questa domanda. Tale possibilità risulta tanto più suggestiva per organi a circolazione lacunare e con capillari rivestenti l'aspetto di sinusoidi.

Si verrebbe così a costituire l'ipotesi che alcuni organi, specialmente quelli in cui la vita del tessuto si svolge in più intimi rapporti con il torrente circolatorio (organi a circolazione lacunare e sinusoide) immettano continuando in circolo gocciole lipidiche provenienti dai fatti di citolisi, le quali abbiano come destino di venir assunte dalle cellule del reticolo e di svolgere quivi una azione regolatrice funzionale e citoevolutiva sulle cellule stesse.

Nulla, quindi, di lontanamente riavvicinabile alla secrezione interna di ormoni, ma una immissione diretta in circolo di prodotti di autolisi che potrebbe, quando mai, essere riavvicinata al concetto di necrormone di cui si è tanto e così vagamente parlato.

E non solo i lipoidi provenienti dai singoli tessuti svolgerebbero una azione qualitativamente specifica, ma ricerche in corso (Torrioli-Alleva) sembrerebbero suggerire l'idea di un tropismo organico distinto per ogni estratto sì da portare a concludere che ogni lipoide organico possiede una doppia individualità per quanto riguarda la sezione di S.R.I. su cui prevalentemente agisce e per il particolare indirizzo funzionale citoevolutivo che a detta sezione esso imprime. Infiniti fenomeni di regolazione e di correlazione funzionale del S.R.I. potrebbero un giorno venir spiegati qualora questo modo di vedere risultasse esatto al vaglio delle numerose esperienze attualmente in corso. Si verrebbe ad esempio a delineare una vera e propria autoregolazione del S.R.I. per cui i prodotti di citolisi nella sua più importante stazione (milza) porterebbero uno stimolo diffuso a tutte le altre sezioni mentre lo stato irritativo circoscritto di un determinato organo porterebbe ad una risposta specifica dal punto di vista qualitativo e regionale.

Per quel che riguarda il testicolo invece si uscirebbe completamente dal campo della autoregolazione per ammetere un vero e proprio intervento regolatore di una ghiandola che verrebbe ad aggiungere una nuova funzione alle multiformi già riconosciute. Ed una così stretta correlazione funzionale tra testicolo e S.R.I. non sembra neanche così strana se ci si mette dal punto di vista di coloro che considerano le cellule interstiziali come cellule

mesenchimali profondamente differenziate che svolgerebbero soprattutto azione distruttiva sulle spermatogonie invecchiate, riversando in circolo i prodotti di questa continua citolisi. Fra questi prodotti troverebbero un posto notevole le gocciole lipoidiche che assunte direttamente dalle cellule istioidi svolgerebbero quivi la loro attività regolatrice nel senso di un indirizzo citoevolutivo fibroblastico che in gran parte rimarrebbe allo stato potenziale, per evidenziarsi completamente solo in presenza di un processo patologico. Come logica ci sembra questa costruzione ipotetica per quel che riguarda la milza ed il testicolo, così non ci meravigliamo che nel corso delle attuali esperienze già si intravedano altri centri regolatori per altre tra le numerose attività funzionali e citoevolutive dell'emoistioblasto.

Per ora ci troviamo di fronte ad un fatto e ad una ipotesi abbastanza suggestiva. Il fatto è che estratti lipidici splenici emulsionati ed iniettati in vena stimolano il S.R.I. e che analoghi estratti testicolari imprimono un evidente indirizzo citoevolutivo fibroblastico al sistema stesso. L'ipotesi è che questo fatto possa estendersi in modo da ammettere una regolazione umorale della funzione emoistioblastica cui parteciperebbero la milza ed il testicolo molto probabilmente in unione con altri organi ancora non precisati.

RIASSUNTO.

Attraverso una breve rassegna di lavori pubblicati ed in corso, si giunge a formulare l'ipotesi che le cellule del S.R.I. siano funzionalmente regolate da gocciole lipidiche di provenienza endogena che raggiungerebbero gli elementi per via circolatoria e svolgerebbero azione diversa a seconda dell'organo di provenienza.

II.

Istituto di Clinica Medica Generale e Terapia Medica della R. Università di Pisa.
Direttore: Prof. F. Galdi

Il quadro mielo-ematico nell'iposurrenalismo

Salvatore de Renzi, assistente e docente.

La maggior parte delle ricerche sinora compiute per lo studio dell'azione delle surrenali sulla crasi sanguigna sono state attuate con metodi sperimentali, e quelle cliniche non hanno compreso che pochi casi e mancano dell'osservazione midollare. Pertanto ho ritenuto opportuno lo studio del quadro ematico midollare in individui con insufficienza surrenalica, studio che s'inquadra in una serie di ricerche che vado compiendo sulla emopoiesi midollare nelle varie discrinie.

Accenno brevemente alle ricerche sperimentali sinora eseguite per lo studio della regolazione surrenalica della crasi ematica.

La somministrazione di adrenalina in individui normali, com'è noto già dalle ricerche di Dazzi e di Barckroft, provoca eritrocitosi, la quale un tempo è stata attribuita esclusivamente alla contrazione splenica. Ormai è noto che la contrazione splenica non è sufficiente a spiegare l'eritrocitosi, sia perchè non è possibile che la milza da sola, dato il suo volume, possa contenere tanto sangue da dar luogo ad un cospicuo aumento degli eritrociti (Cesaris-Demel, Dominici, Giordano), sia perchè anche in animali (Volicer)

ed individui splenectomizzati si ha l'eritrocitosi da adrenalina. Oltre l'eritrocitosi compare anche reticolocitosi (Paschkis, Nakamura).

Sembra che oltre la contrazione splenica debbano essere invocati altri meccanismi, quali la contrazione di altri organi, dei piccoli vasi periferici, ecc. Dopo somministrazione di adrenalina aumenta anche il numero dei globuli bianchi; tale aumento è più duraturo di quello degli eritrociti, ed anch'esso sarebbe dovuto ai già accennati meccanismi d'azione della adrenalina. Secondo la maggior parte degli AA. si ha dapprima linfocitosi e poi neutrofilia, spesso compare eosinofilia.

Oltre questi fenomeni acuti da adrenalina, si può provocare, con iniezioni ripetute di adrenalina (Walterhöfer), anche una leucocitosi duratura che sembra sia dovuta ad iperplasia del midollo. Gli estratti totali, o meglio gli estratti corticali, hanno un'azione nettamente superiore a quella adrenalinica. Catel e Jones con somministrazione di estratti corticali (10-30 gr. *pro die*) hanno notato nell'uomo una poliglobulia (7,4-6,4 milioni) non accompagnata da corrispondente aumento della emoglobina, poliglobulia che compariva dopo pochi giorni di trattamento e scompariva lentamente una volta sospesa la somministrazione dell'estratto.

L'ipofunzione surrenale provocata mediante asportazione di tessuto surrenale ha dato luogo a risultati diversi. Laqua con la surrenectomia bilaterale non ha notato alcuna variazione quantitativa degli eritrociti, mentre secondo ricerche più recenti si avrebbe un aumento (Gradinesco, Rogoff e Stewart, La Grutta, Corey, Perez) che da Corey, Perez e da La Grutta viene attribuito all'impoverimento della parte liquida del sangue. Il quadro leucocitario non muterebbe secondo Bartha, mentre Laqua, con la surrenectomia praticata in due tempi, ha notato leucocitosi, e più recentemente Zwemer e Lyons, Corey e Britton, La Grutta, hanno dimostrata leucopenia con neutropenia, deviazione a sinistra dello schema di Arneth, e linfo-monocitosi relativa, mancata reazione a stimoli leucopoietici (Borchardt, La Grutta); tali modificazioni non dipenderebbero da azioni dirette o indirette del tessuto splenico, nè secondo La Grutta da ipofunzione mielopoietica, ma da accumulo di leucociti nelle lacune spleniche e nei capillari dei polmoni.

Secondo Corey il quadro ematico può essere riportato alla norma con la somministrazione di preparati cortico-surrenali, ma non con la sola adrenalina, nè si avrebbe alcuna azione utile da parte di sostanze leucopoietiche (La Grutta).

Nella insufficienza clinica grave dei surreni sono state frequentemente, ed anche in recenti studi, evidenziate eritropenia ed emoglobinopenia (Murri, Bittorf, Ghiotti, Brown, ecc.); eritropenia che non appare in relazione a variazione della massa liquida del sangue (Brown e Roth); su tali reperti non tutti gli studiosi dell'argomento sono d'accordo: infatti Nothnagel, Neusser, Cabot hanno notato quadri ematici normali, mentre Acuna, Rombach, ecc., hanno osservato una eritrocitosi. A proposito di queste ultime osservazioni va fatto rilevare che, secondo le ricerche sperimentali, nel sangue degli iposurrenalici vi sarebbe una diminuzione della massa liquida del sangue (Rogoff e Stewart, Corey, Britton, ecc.).

Nel morbo di Addison non sono state osservate variazioni numeriche dei leucociti, mentre qualitativamente è stata notata una eosinofilia (fino al 10 % Zondeck), ed un aumento relativo dei linfociti e dei monociti (Bittorf, Brown e Roth, Pende), reperti non sempre confermati (Naegeli). In qualche

caso sarebbe anche stata notata la presenza di mielociti nel sangue circolante (19 % secondo Bittorf.) Alla linfocitosi del morbo di Addison si accompagna con notevole frequenza uno stato iperplastico dei tessuti linfatici e, benchè alcuni AA. la neghino, esistono varie osservazioni in tal senso, ed anche di morti in addisoniani avvenute con i segni della morte timica (De Renzi). Del quadro ematico in casi clinici di iperfunzione surrenale sono noti i reperti di eritrocitosi notati dal Cushing nel morbo che porta il suo nome.

In base alle citate ricerche e ad altre simili è stata consigliata la somministrazione di estratti di corticale nelle anemie e sono stati ottenuti risultati soddisfacenti in bambini anemici, particolarmente nei nati prematuri, ed anche nell'anemia delle puerpere. Il trattamento prolungato provocherebbe però secondo Stephan una diminuzione delle emazie a reazione granulo-filamentosa.

*
* *

Riporto i reperti ematici midollari e periferici osservati in 8 casi di iposurrenalismo di varia intensità e durata.

CASISTICA

Caso I. — R. Rodolfo, di anni 28, celibe, colono, da Piombino, ammesso in Clinica Medica il 19 maggio 1938.

Diagnosi clinica: Morbo di Addison.

Notizie anamnestiche e cliniche: 8 anni fa il paziente in servizio militare ebbe febbre per una settimana, e da allora osservò che il normale colorito della cute andava mutando in una tinta brunastra sul petto, sugli avambracci, sulla fronte, sugli zigomi, sulle cicatrici, e il paziente dice che in qualunque parte del corpo si avevano traumatismi della cute compariva colorito scuro. Contemporaneamente cominciò ad avvertire una certa astenia ed una facile stancabilità. Da 3 anni la sintomatologia è andata sempre progressivamente aggravandosi.

Attualmente il paziente presenta l'aspetto tipico dell'addisoniano. Ha praticato una cura di 32 iniezioni di preparati di corteccia surrenale.

10 giugno 1938: *Ricambio energetico.*

Età a. 28; peso kg. 52,700; altezza cm. 166. Quoziente respiratorio 0.78; metabolismo basale 1348; diff. Benedict 5.8.

30 giugno 1938: Glicemia 0.93 ‰; rapporto globuli-plasma 51/49; pressione arteriosa: Mx. 95; Mn. 70.

Dati ematologici (19 maggio 1938).

Sangue periferico: Gl. rossi 4.560.000; Hb. 95; val. glob. 1.05; gl. bianchi 3.700; piastrine 235.000.

Formula leucocitaria: Neutrofili 54 %; eosinofili 4.5 %; linfociti 35 %; monociti 6.5 %.

Nota: Vari linfociti con granulazioni.

Resistenza globulare: Mx. 0.36; Mn. 0.50. *Tempo di emorragia*: 2'.

Eritrocitometria: Sangue midollare: M. 6.02 : 28 ‰; M. 6.88 : 426 ‰; M. 7.74 : 312 ‰; M. 8.60 : 200 ‰; M. 9.46 : 14 ‰; valore medio diametrico M. 7.53.

Sangue periferico: M. 6.02 : 56 ‰; M. 6.88 : 576 ‰; M. 7.74 : 300 ‰; M. 8.60 : 64 ‰; M. 9.46 : 4 ‰; valore medio diametrico M. 7.21.

Sangue midollare (V. Tabella).

Elementi nucleati per mm.^{3} 26.500
Rapporto leuco-eritrogenetico 1,25
» immaturi-maturi 2,57

Nota: Vari eritroblasti ortocromatici con granulazioni basofile.

Caso II. — O. Costantina, di anni 43, coniugata, a.a.c., da Peccioli, ammessa in Clinica Medica il 28 aprile 1938.

Diagnosi clinica: Morbo di Addison.

Notizie anamnestiche e cliniche: La paziente ha avuto 2 delle 5 gravidanze interrotte da aborto, e le altre sopportate molto male per astenia ed intensità dei fenomeni simpatici. Ha sofferto all'età di 21 anno di pleurite secca e di pleurite essudativa. Circa 6 anni fa la paziente cominciò ad accusare dolore continuo all'ipocondrio destro, con esacerbazioni accompagnate da modica elevazione termica. Da 3 anni l'astenia e l'esauribilità si sono fatte più intense, sono comparse febbricole pomeridiane, le mestruazioni si sono fatte irregolari e scarse, e ha colpito la paziente l'accentuarsi della pigmentazione della cute, del volto, delle mani, e di altre parti del corpo.

Attualmente la paziente presenta cute di colorito bruno sul dorso delle mani, nelle fosse orbitarie, sulla fronte, alle pieghe naturali e nelle smagliature gravidiche. Mucosa delle guancie con qualche piccola chiazza bruna. Stato di nutrizione piuttosto scaduto; dinamometria inferiore alla norma; segno di Martinet positivo. Terapia non ancora iniziata.

29 aprile 1938: *Ricambio energetico.*

Età a. 43; peso kg. 49; altezza cm. 156. Quoziente respiratorio 0.66; metabolismo basale 1930; differenza Benedict + 53.5.

Prova del carico glicidico (70 gr. di glucosio).

Glicemia a digiuno gr. 0.85 ‰; dopo 1/2 h. 1.21 ‰; dopo 1 h. 1.37 ‰; dopo 2 h. 0.81 ‰; dopo 3 h. 0.71 ‰.

Cloremia 307.

Rapporto globuli-plasma 41,5/58,5.

Dati ematologici (30 aprile 1938).

Sangue periferico: Gl. rossi 3.600.000; Hb. 86, val. glob. 1.19; gl. bianchi 3.800; piastrine 220.000.

Formula leucocitaria: Neutrofili 50.3 %, eosinofili 6.6 %; basofili 1.3 %; linfociti 27.0 %; monociti 12.6 %; cellule endoteliali 0.7 %; cellule istioidi 1.3 %.

Resistenza globulare: Mx. 0.42; Mn. 0.52. *Tempo di emorragia*: 2'.

Eritrocitometria: Sangue midollare : M 6.02 : 16 ‰; M. 6.88 : 424 ‰; M. 7.74 : 344 ‰; M. 8.60 : 188 ‰; M. 9.46 : 28 ‰; valore medio diametrico M. 7.55.

Sangue periferico: M. 6.02 : 40 ‰; M. 6.88 : 572 ‰; M. 7.74 : 284 ‰; M. 8.60 : 100 ‰; M. 9.46 : 4‰; valore medio diametrico M. 7.27.

Sangue midollare (V. Tabella).

Elementi nucleati per mm.^{3}	23.000
Rapporto leuco-eritrogenetico	1,33
» immaturi-maturi	2,88

Caso III. — F. Giulia, anni 29, coniugata, contadina, da Massa Carrara, ammessa in Clinica Medica l'8 giugno 1938.

Diagnosi clinica: Morbo di Addison.

Notizie anamnestiche e cliniche: Padre morto all'età di 31 anno di tubercolosi polmonare. La paziente ebbe le prime mestruazioni a 16 anni, e sono state sempre regolari ma scarse: dall'inizio della malattia attuale compaiono con forte ritardo. Circa un anno fa fu colta improvvisamente da senso di peso alla regione epigastrica, da pirosi e rigurgiti. A poco a poco insorse una notevole astenia e la paziente si accorse che la cute si faceva di colorito più scuro. Di tanto in tanto è comparso anche qualche rialzo termico.

Attualmente la paziente presenta le tipiche note obiettive dell'addisoniana.

12 giugno 1938: Glicemia gr. 0.77 %; Cloremia 298; rapporto globuli- plasma 40.2/59.8; pressione arteriosa: Mx. 105; Mn. 55.

Dati ematologici (9 giugno 1938).

Sangue periferico: Gl. rossi 4.000.000; Hb. 76; val. glob. 0.95; gl. bianchi 3.200.

Forma leucocitaria: Neutrofili 55 %; eosinofili 2 % linfociti 39 %; monociti 4 %.

Resistenza globulare: Mx. 0.36; Min. 0.48. *Tempo di emorragia*: 3'.

Eritrocitometria: Sangue midollare: M.6.02 : 48 ‰; M. 6.88 : 516 ‰; M. 7.74 : 340 ‰; M. 8.60 : 96 ‰; valore medio diametrico M. 7.29.

Sangue periferico: M. 5.16 : 4 ‰; M 6.02 : 58 ‰; M. 6.88 : 568 ‰; M. 7.74 : 302 ‰; M. 8.60 : 68 ‰; valore medio diametrico M. 7.19.

Sangue midollare (V. Tabella).

Rapporto leuco-eritrogenetico 1,78
» immaturi-maturi 3,48

NOTA: Eritroblasti con granulobasofilia 11.

CASO IV. — A. Claudio di anni 51, coniugato, fattorino, da Pisa, ammesso in Clinica Medica l'8 giugno 1938.

Diagnosi clinica: Morbo di Addison.

Notizie anamnestiche e cliniche: Circa 4 mesi fa il paziente si ammalò di bronchite influenzale, e nella convalescenza, oltre ad accusare forte astenia, vide comparire una pigmentazione abnorme prima al volto, poi alle estremità degli arti: il normale colorito, già di per sè tendente al bruno, si intensificò ed acquistò dei riflessi bronzini: a questo si aggiunse facile stancabilità e deperimento.

Attualmente il paziente presenta il tipico aspetto dell'addisoniano. Ha praticato da circa 2 mesi una terapia di corticalina.

11 giugno 1938: Esame radiografico del torace: Fatti di sclerosi biapicale più estesi a sinistra. Ili ingranditi e sfrangiati.

12 giugno 1938: Glicemia gr. 0.67 %; Cloremia 268; rapporto globuli-plasma 40.2/59.8; pressione arteriosa: Mx. 100; Min. 65.

DATI EMATOLOGICI (9 giugno 1938).

Sangue periferico: Gl. rossi 3.350.000; Hb. 76; val. glob. 1.05; gl. bianchi 4.200; piastrine 228.000.

Formula leucocitaria: Neutrofili 58.5 %; eosinofili 2 %; basofili 1 %; linfociti 35 %; monociti 3.5 %.

Resistenza globulare: Mx. 0.34; Min. 0.56. *Tempo di emorragia*: 4'30''.

Eritrocitometria: Sangue midollare: M. 6.02 : 8 ‰; M. 6.88 : 456 ‰; M. 7.74 : 408 ‰; M. 8.60 : 120 ‰; M. 9.46 : 8 ‰; valore medio diametrico M. 7.45.

Sangue periferico: M. 6.02 : 16 ‰; M. 6.88 : 440 ‰; M. 7.74 : 390 ‰; M. 8.60 : 142 ‰; M. 9.46 : 6 ‰; valore medio diametrico M. 7.46.

Sangue midollare (V. Tabella).

Elementi nucleati per mm.^{3} 78.000
Rapporto leuco-eritrogenetico 1,14
» immaturi-maturi 3,32

CASO V. — S. Ilva, di anni 30, coniugata, a. a. c., da Pisa, ammessa in Clinica Medica il 23 giugno 1938.

Diagnosi clinica: Iposurrenalismo.

Notizie anamnestiche e cliniche: La paziente ha avuto mestruazioni irregolari per quantità e per intercorrenza; delle 4 gravidanze che ha avuto, 3 sono decorse regolarmente ed una è stata interrotta da aborto al 2° mese. All'età di 28 anni soffrì di pleurite secca. Circa un mese fa la paziente cominciò ad accusare astenia, anoressia, dolori alla regione epigastrica, diarrea insistente e febbre a 38°-39°. Contemporaneamente si accorse di avere la cute del corpo di colorito più bruno e di presentare macchie di colorito scuro al volto.

Attualmente la paziente presenta pigmentazione brunastra alla cute della fronte, delle guancie e del dorso delle mani e lungo la linea alba, muscolatura ipotrofica e ipotonica.

Pressione arteriosa: Mx. 120; Mn. 55: Glicemia gr. 0,78 ‰; Rapporto globuli-plasma 40-60.

DATI EMATOLOGICI (9 luglio 1938).

Sangue periferico: Gl. rossi 4.160.000; Hb. 78; val. glob. 0.95; gl. bianchi 5.100; piastrine 165.000.

Formula leucocitaria: Neutrofili 60.5 %; eosinofili 3 %; basofili 0.5 %; linfociti 31 %; monociti 5 %.

Resistenza globulare: Mx. 38; Mn. 56. *Tempo di emorragia*: 3'.

Eritrocitometria: Sangue midollare: M. 6.02 : 28 ‰; M. 6.88 : 440 ‰; M. 7.74 : 370 ‰; M. 8.60 : 150 ‰; M. 9.46 : 10 ‰; M. 10.32 : 2 ‰; valore medio diametrico M. 7.46.

Sangue periferico: M. 6.88 : 340 ‰; M. 7.74 : 420 ‰; M. 8.60 : 216 ‰; M. 9.46 : 16 ‰; M. 10.32 : 8 ‰; valore medio diametrico M. 7.68.

Sangue midollare (V. Tabella).

Elementi nucleati per mm.³ 52.000
Rapporto leuco-eritrogenetico 1,71
» immaturi-maturi 3,06

CASO VI. — L. Giulia, di anni 38, coniugata, a. a. c., ammessa in Clinica Ostetrica il 14 giugno 1938.

Diagnosi clinica: Iposurrenalismo. Sclerosi uterina con metrorragie.

Notizie anamnestiche e cliniche: La paziente a 17 anni ha sofferto di malaria. Dopo il primo parto ha sofferto di coliche addominali, di natura imprecisata. E' pluripara, con le ultime 3 gravidanze esitate in aborto. La malattia attuale risale a 5 anni fa, epoca in cui comparvero irregolarità mestruali; da circa 3 anni ha accusato astenia, aumento della pigmentazione cutanea specialmente sull'addome, pruriti diffusi e continuo deperimento (circa 7 Kg. in questi ultimi 3 anni). Accusa anche, in questi ultimi tempi, peso all'epigastrio e alterazioni del gusto, specialmente per quanto riguarda il sapore salino. Ha presentato saltuariamente albuminuria e febbricola.

Attualmente la paziente presenta pigmentazione diffusa in tutto il tronco, scarsa in volto, splenomegalia, lieve epatomegalia e una massa in sede lombare destra ballottabile e dolente. Pressione arteriosa: Mx. 105; Mn. 50.

Glicemia a digiuno gr. 0.91 ‰, dopo iniezione di morfina gr. 0.92 ‰. Cloremia: globuli 1.95; plasma 3.81; sangue totale 3.19. Rapporto volum. 40/60.

DATI EMATOLOGICI (21 giugno 1938).

Sangue periferico: Gl. rossi 3.400.000; Hb. 45; val. glob. 0.76; gl. bianchi 10.300; piastrine 255.000.

Formula leucocitaria: Neutrofili 69.5 %; eosinofili 2.5 %; linfociti 23 % monociti 4.5 %; basofili 0.5 %.

Resistenza globulare: Mx. 0.36; Mn. 0,54. *Tempo di emorragia*: 3'.

Eritrocitometria: Sangue midollare: M. 5.15 : 4 ‰; M. 6.02 : 60 ‰; M. 6.88 : 4.84 ‰; M. 7.74 : 312 ‰; M. 8.60 : 116 ‰; M. 9.46 : 24 ‰; valore medio diametrico M. 7.08.

Sangue periferico: M. 5.16: 8 ‰; M. 6.02: 12 ‰; M. 6.88: 382 ‰; M. 7.74: 368 ‰; M. 8.60: 210.‰; M. 9.46: 20 ‰; valore medio diametrico M. 7.57.

Sangue midollare (V. Tabella).

Elementi nucleati per mm.³ 62.000
Rapporto leuco-eritrogenetico 1,39
» immaturi-maturi 3,20

Caso VII. — B. Guido, di anni 44, manovale, da Busenna, ammesso in Clinica Medica il 12 settembre 1938.

Diagnosi clinica: Iposurrenalismo.

Notizie anamnestiche e cliniche: L'anamnesi famigliare e personale remota non presenta dati di particolare importanza. Il paziente accusa da 2 mesi intensa astenia e cefalea, inoltre ha notato che la cute era divenuta più scura. Presentemente la cute appare di colorito intensamente bruno, con notevole iperpigmentazione delle areole mammarie, della linea xifo-ombelicale, del volto e del dorso delle mani; si notano inoltre macchie brune della mucosa orale.

Pressione arteriosa: Mx. 120; Mn. 65. Glicemia gr. 0.75 ‰.

Dati ematologici (13 settembre 1938).

Sangue periferico: Gl. rossi 3.380.000; Hb. 80; val. glob. 1,20; gl. bianchi 6.000; piastrine 250.000.

Formula leucocitaria: Neutrofili 60.5 %; eosinofili 1.5 %; basofili 1 %; linfociti 30 %; monociti 6.5 %; cellule istioidi 0.5 %.

Eritrocitometria: Sangue midollare: M. 6.02 : 14 ‰; M. 6.88 : 450 ‰; M. 7.74 : 324 ‰; M. 8.60 : 178 ‰; M. 9.46 : 30 ‰; M. 10.32 : 4 ‰; valore medio diametrico M. 7.52.

Sangue periferico: M. 5.15 : 8 ‰: M. 6.02 : 46 ‰; M. 6.88 : 490 ‰; M. 7.74 : 298 ‰; M. 8.60 : 150 ‰; M. 9.46 : 8 ‰.

Sangue midollare (V. Tabella).

Rapporto leuco-eritrogenetico 2,01

» immaturi-maturi 4.69

Nota: 38 eritroblasti ortocromatici con granulazioni basofile. Rari eritrociti con granulazioni basofile; rarissimi eritrociti con granulazioni azzurrofile.

Caso VIII. — D. Clara, di anni 36, a. a. c., maritata, da Pisa, ammessa in Clinica Medica il 21 settembre 1938.

Diagnosi clinica: Iposurrenalismo.

Notizie anamnestiche e cliniche: Degno di nota il fatto che di 6 fratelli della paziente 2 sono morti: uno di polisierosite e l'altro di tubercolosi laringea. La paziente a 24 anni ha sofferto di bronchite febbrile subacuta e l'anno dopo si è ammalata di pleurite destra. Da qualche mese accusa febbricola serotina, ha notato che diveniva di colorito più bruno, si è sentita profondamente astenica ed anoressica. Obiettivamente la paziente appare di colorito bruno, particolarmente alle regioni orbitali, alla linea xifoombelicale e alle areole mammarie.

Pressione arteriosa Mx. 115; Mn. 60; Glicemia gr. 0,80 ‰.

Dati ematologici (26 settembre 1938).

Sangue periferico: Gl. rossi 3.300.000; Hb. 0.67; val. glob. 1.01; gl. bianchi 6.400.

Formula leucocitaria: Neutrofili 43 %; linfociti 42.5 %; eosinofili 6 %; basofili 0.5 %; monociti 8 %.

Nota: Tendenza alla macrocitosi.

Eritrocitometria: Sangue midollare: M. 5.16 : 4 ‰; M. 6.02 : 18 ‰; M. 6.88 : 410 ‰; M. 7.75 : 402 ‰; M. 8.60 : 160 ‰; M. 9.46 : 14 ‰; valore medio diametrico M. 7.50.

Sangue periferico: M. 6.02 : 28 ‰; M. 6.88 : 440 ‰; M. 7.74 : 392 ‰; M. 8.60 : 140 ‰; valore medio diametrico M. 7.40.

Sangue midollare (V. Tabella).

Elementi nucleati per mm.³ 22.000
Rapporto leuco-eritrogenetico 1,40
» immaturi-maturi 1,41

TABELLA DEI REPERTI MIDOLLARI.

	Caso I	Caso II	Caso III	Caso IV	Caso V	Caso VI	Caso VII	Caso VIII
Emoistioblasti	0.4	0.3	—	0.2	0.6	0.2	0.3	0.4
Istiociti	0.2	0.3	0.2	—	0.4	0.2	—	0.4
Emocitoblasti	0.4	1.2	0.2	0.6	0.6	0.6	0.7	0.2
Mieloblasti proneutr.	0.6	1.0	1.0	0.8	1.0	0.4	0.8	0.8
» proeos.	—	—	—	0.2	—	—	0.3	—
Promielociti neutr.	1.6	3.7	2.2	3.0	2.4	1.8	4.2	2.4
» eos.	0.4	0.2	—	0.2	0.4	0.6	—	1.2
Mielociti neutr.	12.4	13.0	17.4	11.6	13.0	15.2	22.3	10.6
» eos.	4.6	2.3	4.2	4.4	0.8	2.0	1.3	1.8
» bas.	—	0.3	0.6	0.6	—	0.4	—	—
Metamielociti neutr.	17.4	19.2	20.6	15.8	28.0	20.6	24.3	14.8
» eos.	1.8	1.0	1.4	3.6	0.2	1.8	—	1.2
Proeritroblasti	0.4	0.2	—	0.8	0.6	1.2	0.5	—
Eritroblasti bas.	4.2	5.5	5.2	6.6	5.0	7.8	6.7	3.6
» policr.	15.4	18.3	13.4	16.8	13.8	15.2	9.3	9.0
» ortocr.	10.8	6.7	7.8	11.0	7.4	6.4	9.8	10.6
Megacariociti	0.2	0.5	0.4	0.8	0.4	0.4	0.4	0.2
Monoblasti	—	—	—	—	—	—	—	0.2
Linfoblasti	0.2	—	0.6	0.2	—	0.2	—	0.8
Prolinfociti	0.4	0.3	1.4	0.6	0.6	1.2	1.0	1.8
Cellule di Rieder	0.2	—	0.2	—	—	—	—	—
Plasmacellule	0.4	—	0.2	—	0.2	—	0.3	0.4
Polin. neutr.	19.8	19.5	14.8	15.5	18.0	15.4	12.3	20.2
» eos.	2.4	1.5	0.2	1.0	1.4	1.8	0.8	2.8
» bas.	0.4	0.3	—	0.2	—	0.2	—	—
Linfociti	4.8	3.5	7.0	4.4	3.6	5.8	4.2	15.4
Monociti	0.6	1.0	1.0	0.8	1.6	0.6	0.3	1.2
Rapporto leuco-eritr.	1.25	1.33	1.78	1.14	1.71	1.39	2.01	1.40
Rapporto immaturi-maturi.	2.57	2.88	3.48	3.32	3.06	3.20	4.69	1.71

Considerazioni conclusive.

I reperti ematologici nei casi di iposurrenalismo da noi studiati non appaiono sempre costanti; ed inoltre le alterazioni del quadro ematico in genere non sono sempre proporzionali all'entità della deficienza funzionale; tali discordanze, che ricordano quelle delle letteratura, sono probabilmente dovute, oltre che a fattori costituzionali, alla gravità della malattia tubercolare, alle prevalenti localizzazioni nei vari tessuti del surrene, alle affezioni concomitanti (v. caso VI), ecc.

In genere nei casi di nostra osservazione è stata notata una anemia di varia entità, fatta eccezione del caso I, nel quale, pur trattandosi di un morbo di Addison di notevole gravità, è stato osservato in ripetuti esami una quantità di globuli rossi nei limiti della norma, con modesta tendenza all'aumento. In tale caso però era stata eseguita una terapia con estratti corticosurrenalici. È da tenersi anche presente che vari AA. (Rogoff, Stewart, Corey, ecc.) ammettono una diminuzione della parte liquida del sangue nell'iposurrenalismo, il che renderebbe più importante il reperto della eritropenia e spiegherebbe la normale quantità di globuli rossi notata in qualche caso.

Il diametro dei globuli rossi midollari e periferici, paragonato ai valori medi ottenuti nel normale da me e Fuortes, appare in genere aumentato, per quanto modestamente; si rileva inoltre un certo grado di anisocitosi, più spiccata nel quadro midollare. La resistenza globulare è per lo più diminuita, particolarmente la minima.

L'emoglobina nei nostri casi è per lo più diminuita, ad eccezione del caso I, ma non sempre in proporzione alla eritropenia, difatti nella maggior parte dei casi il valore globulare supera l'unità.

Le piastrine nei casi nei quali sono state contate apparivano in quantità normale. Il tempo di emorragia appariva normale o ai più alti limiti della norma.

Le alterazioni del quadro leucocitario apparivano evidenti e sufficientemente costanti. Il numero dei leucociti era diminuito in modo evidente in tutti i casi, tranne nel VI ove la leucocitosi e la neutrofilia sono chiaramente attribuibili alla malattia intercorrente. Tale leucopenia era prevalentemente dovuta alla diminuzione dei polinucleati neutrofili. I polinucleati eosinofili erano in aumento assoluto o relativo nella maggior parte dei casi e particolarmente in quelli con più grave insufficienza surrenalica, mentre non si notavano evidenti variazioni numeriche dei basofili.

I linfociti apparivano generalmente aumentati, non solo relativamente ai polinucleati, ma anche in quantità assoluta.

I reperti midollari, presi nel loro complesso, non sono sufficienti in genere a spiegare il quadro ematico periferico. Facendo infatti le medie delle formule midollari si ha una formula molto simile a quella normale. Per quanto in vari casi la densità degli elementi midollari sia modestamente inferiore alla norma, tale povertà di elementi viene spesso parzialmente compensata da un lieve aumento della attività di maturazione leucocitaria od eritrocitaria, specie di questa ultima, come si può rilevare dalle curve di maturazione secondo Puntoni (v. ad es. il caso VIII). Che la attività riproduttiva non sia rallentata è anche dimostrato dal frequente aumento del rapporto immaturi-maturi. Delle varie funzioni midollari appare spesso mode-

stamente prevalente la eritrogenetica in confronto alla leucogenetica. La linfocitogenesi midollare appare quasi costantemente in aumento. La granulocitogenesi eosinofila in qualche caso appare aumentata, in altri normale.

Alcuni reperti qualitativi midollari appaiono degni di nota. La presenza in alcuni casi di un numero di cellule istioidi superiore alla norma, ed anche di plasmazellen e di cellule di Rieder, depone per l'azione di uno stimolo irritativo del midollo. Va rilevata inoltre la presenza in alcuni casi di punteggiatura basofila degli eritroblasti ortocromatici; tale reperto, a volte particolarmente spiccato (v. casi III e VII) ed anche accompagnato a granulobasofilia e granulo-azzurrofilia eritrocitica, è indizio di una alterata maturazione eritrocitica, con ritorno a meccanismi embrionarii.

Possiamo concludere che i reperti del puntato sternale, pur variando nei diversi casi, depongono per una attività eritrogenetica spesso lievemente aumentata rispetto alla leucogenetica, ma ambedue devianti dalla norma, mentre si rilevavano frequentemente alterazioni qualitative della serie eritrocitica. La linfocitogenesi midollare appare in aumento, ma mentre quest'ultimo reperto ci spiega parzialmente il frequente aumento dei linfociti nel sangue circolante, gli altri reperti midollari appaiono in parte contrastanti col quadro ematico periferico.

Dall'insieme dei dati citati si deve concludere col ritenere che altri fattori, oltre l'ematopoiesi midollare, concorrano a determinare il quadro ematico periferico: l'accumulo di elementi del sangue in vari organi, distruzione periferica di tali elementi, alterazioni delle ultime fasi di maturazione, ecc.

RIASSUNTO.

L'A. ha studiato i reperti ematici midollari e periferici in otto casi con deficiente funzione surrenalica. Uno stato anemico di media o modica entità, con emoglobinopenia proporzionalmente meno evidente, è stato osservato nella maggior parte dei casi; un aumento dei diametri eritrocitarii era anche frequente, ma modesto. Il numero delle piastrine ed il tempo di emorragia era normale. La neutropenia era evidente, e si accompagnava spesso ad eosinofilia relativa od assoluta ed a linfocitosi assoluta. È stata osservata povertà midollare di elementi parenchimali, a volte parzialmente compensata da un modesto acceleramento della maturazione cellulare, specialmente della eritrocitica; la linfocitogenesi midollare appariva aumentata.

BIBLIOGRAFIA.

BITTORF. Cit. da MICHELAZZI.

BORCHARDT W. *Ueber die Bedeutung der Nebernieren beim Zustandekommen der neutrophilen Reiz-Leukocytose.* Naunyn-Schmiedebergs Archiv., 139, pag. 49, 1929.

BROWN and ROTH. Amer. Journ. of Med. Scien., Bd. 173, pag. 199, 1932.

CAPOCACCIA. Acc. Med. di Genova, 1930.

CATEL. *Einfluss der Nebennierenrinde auf das Blutbild.* Deutsch. Gesell. f. Kinderheilk., IV, 1930.

COREY and BRITTON S. *Blood cellular changes in adrenal insufficiency and the effects of cortico-adrenals extract.* Amer. Journ. Physiol., 102, pag. 699, 1932.

DAZZI A. *L'azione dell'adrenalina sul sangue.* Morgagni, 64, pag. 93, 1921.

DE RENZI S. *Sindrome addisoniana da amiloidosi surrenalica.* Giornale di Clinica Medica, fasc. XIII, 1934.

ID. *Sulla presenza di granulobasofilia eritroblastica midollare in alcune discrinie.* Boll. Soc. Med.-Chir. di Pisa, giugno, 1938.

DE RENZI S. e LENZI E. *Il quadro ematico midollare e periferico nelle discrinie tiroidee* Policlinico, Sez. Med., 1938.

DE RENZI S. e FUORTES T. *Reperti mielo-ematici nel normale.* Rass. di Fisiop. clin. e terap., n. 5, 1938.

DOMINICI G. *Risultanze fisiopatologiche e cliniche della splenocontrazione adrenalinica.* Minerva Med., n. 12, pag. 453, 1931.

FERRATA A. Trattato di Ematologia, Ed. VALLARDI. Milano, 1935.

GIORDANO V. Cit. da MICHELAZZI.

IZQUIERDO J. and CANNON W. *Studies on the conditions of activity in endocrine glands. Emotional polycythaemia in relation to sympathetic and medulli-adrenal action on the spleen.* Americ. Journ. of physiol., V. 184, pag. 545, 1928.

KOCHER A. *Konstitution und Chirurgie unter spezieller Berücksichtigung der endokrinen Drüsen.* Schweiz. med. Woch., n. 9, pag. 223, 1923.

KÜHN I. *Über Blutveränderungen bei Störung der inneren Sekretion.* Med. Klin. 3, pag. 95, 1927.

LA GRUTTA L. *Sulle modificazioni ematologiche degli animali surrenalectomizzati.* Riv. Sanitaria Siciliana, n. 12, pag. 871, 1934.

ID. *Sulle modificazioni ematologiche degli animali surrenalectomizzati.* Riv. di Pat. Sper. II, 6, pag. 175, 1936.

ID. *Sulle modificazioni ematologiche degli animali surrenalectomizzati.* Nota III. *Attività leucopoietica del midollo osseo. Distribuzione dei leucociti, ecc.* Riv. di Pat. Sper., vol. VII, pag. 84, 1937.

LAQUA. *Ein Beitrag zur Kenntnis der Nebennierenfunktion.* Mitt. a. d. Grenz. d. Med. u. Chir., Bd. 36, pag. 566, 1923.

MICHELAZZI A. M. *Discrinie e quadro ematologico.* Rass. di Terap. e Pat. Cost., nn. 10-11, 1932.

MORIMOTO S. *Ueber den Einfluss verschiedener Hormone auf das Blutbild, insbesondere auf die Kernenschiehung nach Arneth.* V. Mitt.: *Ueber die Wirkung der Extrakte der Nebennierenrinde und die Wechselbeziehung zwischen dieser Rinde und Adrenalin.* Fol. endocr. Jap., 10, H 12, rec. Kongr. Zentralbl., n. 85, pag. 546, 1936.

NAEGELI. *Blutkrankheiten und Blutdiagnostick.* Ed. Springer, Berlin, 1923, IV Ediz.

NAKAMURA Y. *Uber die Beziehungen zwischen Blutbild und Nebennieren.* Fukuoka-Ikawa-daigaku-Zasshi, 26, n. 11, rec. Kongr. Zentralbl., n. 75, pag. 340, 1934.

PASCHKIS K. u. SCHWONER A. *Zur Frage der Adrenaliwirkung auf das Knochenmark. Ein Beitrag zur hormonalen Regulation der Hämatopoese.* Klin. Med., II, 90, 1934.

PENDE N. Endocrinologia, Edit. Vallardi, Milano, 1920.

PEREZ y PEREZ J. *Zum Studium des Houghtonschen Hämogramms.* Rev. espan. Tbc., 7, 750, 1935.

ROGOFF J. and STEWART G. *Studies on adrenal insufficiency.* The Amer. Journ. of Physiol., vol. LXXVIII, 1926.

ROSSI. Giornale di Clin. Med., p. 173, 1920.

SCHEERER H. *Über die Beziehungen zwischen Hormonen und Knochenmarksvenenblut des Hunder. I. Die Wirkung des Adrenalins.* Arch. Exp. Path., 105, 62, 1925.

VIALE. Acc. med. di Genova, 1930.

VOBICER L. u. SLAVY VESIN. *Die Veränderungen der Milz nach Adrenalin in Röntgenbilde un die Gleichzeitigen Veränderungen des Blutbildes.* Z. klin. Med., 122, pag. 57, 1932.

WALTERHÖFER. D. Arch. f. Med. Klin., 1926.

ZONDECK H. Krankeiten der endokrinen Drüsen, Edit. Springer, Berlin, 1927.

ZONDECK H. und KOEHLER I. *Blutbild und innere Sekretion.* Klin. Woch., 20, 876, 1926.

ZWEMER R and LYONS C. The Amer. Journ. of Physiol., vol. LXXXVI, 1928.

III.

CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI SIENA
Direttore: prof. ENRICO GREPPI

Modificazioni ematologiche da adrenalina nei leucemici in fase di acme e di remissione.

ALDO FORCONI e BRUNO DELLA MAGGIORE.

Le modificazioni del quadro leucocitario nel sangue periferico in seguito ad iniezione di adrenalina offrono motivi di indagine esplorativa sulla crasi sanguigna di notevole interesse tanto dal punto di vista pratico che dottrinale, soprattutto in condizioni patologiche interessanti l'apparato sanguigno.

Com'è noto per ricerche numerose e ormai classiche svoltesi nell'ultimo ventennio (Frey, Oehme, Schenk, Aubertin, Greppi, Barcroft, Binet, Pagniez Coste e Escalier, Viale ecc.), l'adrenalina nella sua azione eccito-simpatica provoca una leucocitosi sostenuta da un aumento sia dei linfociti che dei polinucleati: i linfociti nel maggior numero dei casi hanno un movimento in cifre proporzionali più alto se si considera soprattutto il livello di partenza, sicchè i polinucleari possono apparentemente diminuire nella formula per cento ma in realtà aumentano quasi sempre essi pure in senso assoluto. In molti casi poi è possibile dimostrare che la reazione si svolge in due fasi: una prima con acme al 20'-40' dalla iniezione corrispondente in genere all'acme della reazione vasomotoria e costituita da una linfocitosi assoluta e relativa; una seconda al 40'-60' durante la quale si verifica anche un aumento dei polinucleati.

Il meccanismo con cui si esplica la leucocitosi adrenalinica si ritiene legato soprattutto alle modificazioni di regime circolatorio prodotte dal farmaco sui tessuti e sui visceri, particolarmente quindi su quelli a costituzione eminentemente vascolare. Nondimeno altri effetti vengono prodotti dall'adrenalina anche nella biochimica del sangue, come la comparsa di uno stato acidosico, forse capace di influire anche sul quadro leucocitario; senza contare la accertata diretta azione sopra i tessuti emoproduttori. L'entità e la qualità di queste reazioni dipendono in buona parte dal tono e dall'eccitabilità del sistema neurovegetativo, nel senso che uno stato prevalente

di vagotonia inibirebbe la linfocitosi adrenalinica mentre uno stato di simpaticotonia esalterebbe questa come ogni altra manifestazione adrenalinica.

Gli effetti vasocostrittori dell'adrenalina sui tessuti ed organi hanno una loro espressione evidente e sensibile oltrechè nel pallore delle mucose superficiali anche nella *splenocontrazione;* questo fenomeno ha senza dubbio una parte importante nella genesi tanto della leucocitosi [4, 10, 11, 17, 20, 21, 34, 35, 31, 45, 48, 49] quanto e più della poliglobulia, però è ben lungi da esserne l'unico meccanismo sia perchè l'aumento dei globuli bianchi è stato riconosciuto anche in soggetti splenoprivi ed in casi a milza non contrattile [15, 19, 23, 27, 28, 33, 37, 39, 44, 47, 48], sia perchè nell'esperimento non è stata costantemente trovata la leucocitosi adrenalinica nella vena splenica [10, 20, 21, 36, 38]; si capirebbe anche malamente come mai in tanti casi di splenomegalia i globuli bianchi immessi « ex-novo » in circolo non rivelino che di rado qualche rapporto qualitativo con la struttura cellulare della milza stessa [24, 26]. Resulta perciò ingiustificato il pensiero di utilizzare la linfocitosi adrenalinica quale indice diretto di funzionalità della milza come fu qualche volta preteso [21, 43] in passato.

Altri visceri sono ritenuti capaci di mobilizzare elementi della serie bianca ristagnanti nella ricca rete vasale di cui sono forniti: così ad esempio il fegato è soggetto a un certo grado di « spremitura » adrenalinica non solo nell'esperimento [32] ma anche in osservazioni nell'uomo, dove si è notato infatti il suo impiccolimento per espressione di sangue [6, 7]. In tutto il torrente circolatorio poi si verificherebbero modificazioni della distribuzione dei globuli sia per richiamo dei globuli dal circolo profondo alla periferia, sia per una diversa ridistribuzione degli elementi figurati del sangue e per l'immissione nella corrente sanguigna assiale delle cellule bianche già immobili ed in contatto con le pareti dei vasi [13, 34].

Queste azioni generali spiegano come non solo la milza, ma tutto il sistema emolito-poietico sia sensibile allo stimolo adrenalinico rispondendo con espulsione di elementi cellulari del sangue dai nodi linfatici [17, 39, 49], dal midollo osseo [18] e forse anche da altri tessuti a struttura endotelialelacunare (surreni, timo): se poi l'azione farmacodinamica si ripete molte volte potrebbe arrivare ad una vera e propria stimolazione neoformativa sul tessuto ematopoietico [49]. Il fatto è, che ricerche sperimentali [40] praticate sul sangue della « vena nutritia tibiae » del cane· la quale come è noto presenta la caratteristica anatomica di fuoruscire direttamente dall'osso, hanno dimostrato che è possibile riconoscere in esso dopo adrenalina un aumento di polinucleari e di emazie giovani con diminuzione relativa dei linfociti.

Tenuta presente la molteplicità dei fattori agenti sulla produzione della leucocitosi adrenalinica, si comprende come il contegno delle cellule bianche, sempre in seguito a stimolo adrenalinico, apparisca abbastanza variabile specialmente nei casi in cui vengano patologicamente interessati gli organi e i visceri deputati alle funzioni di produzione e di riserva leucocitaria.

È quindi ovvio, che il comportamento della leucocitosi periferica offra il massimo interesse per l'appunto nelle malattie ematologiche e in quelle forme morbose che toccano in qualche modo l'apparato ematopoietico, soprattutto in quei casi in cui si hanno scarse modificazioni numeriche e qualitative dei globuli bianchi nel comune esame su striscio.

È ancora molto discusso il significato da dare all'immissione di elementi nel circolo periferico per opera dell'adrenalina: se sta a rappresentare come abbiamo visto, una diversa fugace distribuzione nel sangue di cellule normali da organi di deposito, o se è una reale mobilizzazione di cellule dai centri neoformativi. Ci si domanda, insomma, se l'azione farmacodinamica dell'adrenalina sia capace di modificare e di affrettare l'immissione in circolo di cellule non ancora giunte alla loro perfetta maturazione, o se invece secondo una tesi più semplice, sia di ordine puramente meccanico, come una sorta di arricchimento cellulare essenzialmente quantitativo che renderebbe soltanto più evidenti certi fenomeni per se stessi poco rilevabili.

Questo argomento vale in quanto si pensa che il comportamento dei leucociti in seguito a stimolo adrenalinico è in ogni modo più o meno direttamente connesso allo stato di iperplasia, di ipoplasia o di semplice astenia funzionale degli organi ematopoietici; perciò ad es. la marcata linfo-monocitosi (Hittmair, Crosetti) nell'anemia perniciosa, la reazione endoteliale o linfatica nelle sindromi agranulocitiche, così d'altra parte la vivace reazione granulocitica e linfatica delle leucemie. Su di queste ultime il comportamento della reazione adrenalinica è però ancora discusso e costituisce il motivo proprio del nostro studio.

Fin dal 1914 Abl osservò la possibilità di splenocontrazione in un caso di leucemia, senza parlare delle modificazioni intervenute nella formula leucocitaria.

Schenk nel 1920 rendeva noti i suoi resultati sull'effetto dell'iniezione di adrenalina in svariate emopatie. In due casi di leucemia mieloide cronica, egli ebbe forte aumento di globuli bianchi: in uno da 172 mila a 286.000 con aumento dei mieloblasti da 4 % al 15 %; nell'altro da 6.000 a 13.000 con aumento percentuale di mielociti e di promiolicití.

Poco dopo Sanguinetti in 5 casi di leucemia mieloide cronica ottenne aumento dei globuli bianchi con linfocitosi e monocitosi (?) senza modificazione della formula percentuale degli elementi immaturi.

Crosetti (1928) in un caso di leucemia mieloide ad altisima leucocitosi ebbe un aumento dei leucociti di modeste proporzioni (da 612.000 a 690.000) con modificazioni della formula leucocitaria nel senso di una linfocitosi: in un caso di pseudoleucemia linfatica il numero dei globuli bianchi aumentò invece quasi del doppio e comparvero in circolo elementi immaturi insieme a spiccata linfocitosi assoluta e relativa.

Gli autori che più minutamente hanno indagato il problema sono Aubertin e Grellety-Bosval i quali hanno praticato l'indagine nella leucemia mieloide prima e dopo la *Röntgenterapia*. Prima della cura hanno rilevato splenocontrazione e leucocitosi in generale di grado rilevante. L'aumento si faceva sentire in maniera assoluta e relativa soprattutto sugli elementi giovani (mielociti, mieloblasti e globuli rossi nucleati) e sui mononucleati. Nelle leucemie trattate con irradiazioni la prova dell'adrenalina praticata in fase di riduzione leucocitaria fece ricomparire nella formula leucocitaria i caratteri leucemici che la radioterapia aveva temporaneamente cancellato.

Questo interessante spunto non è stato ulteriormente ripreso, tanto che Emil Weil e Isch-Wall poco dopo limitarono ancora le loro indagini alla fase di piena attività della malattia constatando nelle leucemie mieloidi quasi

sempre splenocontrazione e spiccata leucocitosi adrenalinica senza però spostamenti apprezzabili della formula leucocitaria. Così pure Dalla Palma (1930) notò un aumento di diverso grado dei globuli bianchi in due casi di leucemia linfatica (rispettivamente del 150 % e del 34 %) e in un caso di leucemia mieloide (75 %). Labbè, Boulin e Petresco in un caso di leucemia acuta notarono un aumento da 12 a 20 mila leucociti con aumento percentuale dei mieloblasti (da 14 % a 19 %) e dei mielociti (da 14 % a 22 %), associato a splenocontrazione. Patek e Daland (1935) in quattro casi di leucemia mieloide cronica ebbero sempre aumento dei leucociti ma di grado molto variabile che si verificò senza spostamenti molto marcati della formula percentuale.

Lucia, Leonard e Falconer (1937), in quattro casi di leucemia mieloide cronica, constatarono che tutte le categorie cellulari reagiscono allo stimolo adrenalinico e in particolare le forme patologiche, senza però uno spostamento della formula in grado sufficiente per fare ammettere una stimolazione e una reazione midollare. Solo in un caso di anemia eritroblastica ebbero forte aumento delle cellule rosse nucleate e anche degli elementi della serie bianca (mielociti) oltre che uno spiccato aumento dei linfociti e dei monociti.

Per quanto, come si è visto, la prova dell'adrenalina abbia avuto frequenti applicazioni nelle leucemie non è stata ancora oggetto di ricerca sistematica in una casistica sufficientemente numerosa e comprendente i più diversi aspetti e stadi di queste emopatie.

Noi abbiamo praticato la prova in due momenti della malattia: 1) durante la malattia in atto in pieno quadro leucemico e a forte tumore splenico; 2) in periodo di remissione sia del numero dei leucociti sia della splenomegalia. Con questo intento abbiamo inteso saggiare volta per volta la sensibilità neurovegetativa dell'organismo, la retrattabilità della milza, e soprattutto le variazioni ematologiche in seguito alla somministrazione del farmaco.

Nei riguardi di queste ultime ci siamo proposti di vedere:

1) se e come avvenga la mobilizzazione leucocitaria, con il suo grado e con le eventuali modificazioni della formula;

2) se sotto l'azione dell'adrenalina avvenga uno spostamento della formula nel senso di un'eventuale comparsa o di un aumento delle forme più giovani e di quelle indifferenziate;

3) quale differente risposta all'adrenalina si verifichi nel periodo florido e nel periodo di remissione (terapeutica o spontanea) del numero dei leucociti.

Soprattutto su quest'ultima parte, riprendendo lo spunto di Aubertin, verte l'interesse del confronto tra le modalità della reazione, per vedere cioè se questa possa fornire criteri sullo stato di attività midollare e se esistano differenze nella risposta adrenalinica fra un soggetto con riduzione spontanea a grave significato (stati leucopenici terminali) ed un soggetto in remissione benigna conseguente a trattamento Röntgen.

Abbiamo condotto queste ricerche in sedici leucemici, in undici dei quali in due diversi periodi, e cioè nel periodo florido ad alto contenuto leucocitario periferico e in quello a basso tasso leucocitario dovuto alle irradiazioni o a spontanea diminuzione per aplasia; negli altri sei solo nel primo periodo perchè il decorso impedì un successivo esperimento.

Nº	DIAGNOSI		DURANTE IL PERIODO FLORIDO DELL									
			Leucociti per mmc.	Forme indifferenziate		Forme differenziate immature		Forme differenziate mature		Linfocit	
				%	per mmc.	%	per mmc.	%	per mmc.	%	per n
1	Mielosi cronica . .	prima dell'adrenalina.	132.000	—	—	32	42.400	64	84.800	1	1.3
		all'acme della reazione	292.000	0,3	877.5	43,3	126.652,5	54,1	158.242,5	0,3	8
2	Mielosi cronica . .	prima dell'adrenalina.	487.000	—	—	43,5	202.845	52,5	255.675	2	9.74
		all'acme della reazione	625.000	2,9	18.125	54,4	340.000	41,8	261.250	0,3	1.87
3	Mielosi cronica . .	prima dell'adrenalina.	82.500	—	—	25,9	21.367,5	69,6	58.245	0,6	49
		all'acme della reazione	148.000	0,3	444	31,1	46.028	58,3	86.284	2,6	3.84
4	Mielosi cronica . .	prima dell'adrenalina.	125.000	—	—	21,8	27.250	73,9	92.375	4	5.00
		all'acme della reazione	310.000	2	6.200	22,9	76.990	64,5	189.950	8,3	25.73
5	Mielosi cronica . .	prima dell'adrenalina.	250.000	—	—	19,9	49.750	67,5	168.750	1	2.50
		all'acme della reazione	373.000	—	—	22,4	83.552	70,1	231.473	2,9	10.81
6	Mielosi cronica . .	prima dell'adrenalina.	499.000	2,6	11.674	38,56	182.999	55,9	251.440	1,8	8.08
		all'acme della reazione	576.000	3,6	20.736	37,2	214.272	57,2	329 472	2	11.52
7	Mielosi cronica . .	prima dell'adrenalina.	67.500	—	—	10,75	7 256,25	84	56.700	4	2.60
		all'acme della reazione	110.500	0,50	552.5	15,75	16.850	76	84.532,5	6,25	6.90
8	Eritroleucemia . .	prima dell'adrenalina.	38.000	0,6	228	33,1	12.578	56.8	21.584	5,3	2.01
		all'acme della reazione	80.000	2,72	21.76	46,36	37.168	45,38	36.304	3,4	2.72
9	Mielosi eritroblast.	prima dell'adrenalina.	16.950	—	—	2,5	423,75	76	12.982	19,5	3.30
		all'acme della reazione	26.500	0,5	132.50	3	795	71	18.815	21,5	5.69
10	Mielosi eritroblast.	prima dell'adrenalina.	2.500	—	—	—	—	68	1.700	28	70
		all'acme della reazione	7.100	—	—	5,5	390,5	60	4.240	32	2.27

Nº	DIAGNOSI		DURANTE IL PERIODO FLORIDO DELLA									
			Leucociti per mmc.	Forme indifferenziate		Forme mieloidi differenziate immature		Forme mieloidi differenziate mature		Linfociti immatur	
				%	per mmc.	%	per mmc.	%	per mmc.	%	per m
11	Linfosi acuta . . .	prima dell'adrenalina.	45.500	5,5	2.505,5	2	910	4	1.620	13,5	6.14
		all'acme della reazione	76.500	9,5	7.267,5	2,5	1.912,5	8,5	6.502,5	15,5	11.85
12	Linfosi cronica . .	prima dell'adrenalina.	172·000	—	—	—	—	2,25	3.870	—	—
		all'acme della reazione	267.000	—	—	—	—	0,75	2.002,5	—	—
13	Linfosi cronica . .	prima dell'adrenalina.	140 000	—	—	0,2	280	2,4	3.360	—	—
		all'acme della reazione	160.000	—	—	0,2	320	2	3.200	—	—
14	Linfosi cronica . .	prima dell'adrenalina.	69.000	—	—	—	—	6	3.795	—	—
		all'acme della reazione	96,000	—	—	—	—	2,6	1.767	0,5	48
15	Linfosi cronica . .	prima dell'adrenalina.	9.950	—	—	—	—	3	199	—	—
		all'acme della reazione	44.000	—	—	1	440	8	3.520	—	—
16	Linfosi pseudo-leucemica. .	prima dell'adrenalina.	5.275	—	—	—	—	49,5	2.611,12	0,6	31
		all'acme della reazione	12.750	—	—	—	—	41	5.227,5	0,5	63

ATTIA		IN PERIODO DI REMISSIONE LEUCOCITARIA TERAPEUTICA O SPONTANEA											
Monociti	Eritroblasti % gl. bianchi	Leocociti per mmc.	Forme indifferenziate		Forme differenziate immature		Forme differenziate mature		Linfociti		Monociti		Eritroblasti % gl. bianchi
pe mmc.			%	per mmc.	%	per mmc.	%	per mmc.	%	per mmc.	%	per mmc.	
3.975	—	16.500	—	—	12,9	2.128,5	65	16.725	21	3.465	1	165	0,3
5.850	—	56,000	0,6	336	25,3	14.668	54	30.240	19	10.640	1	560	2
9.740	—	71,200	—	—	12	8.544	72	51.264	5	3.560	10,5	7.476	—
3.750	0,3	107,500	—	—	16	17.200	71	76.325	8	8.600	4	4.300	—
1.650	—	4,500	—	—	5	225	80	3.645	14	630	—	—	1
5.328	0,6	6,550	—	—	5	325	77	5.005	16	1.040	1	130	1
375	—	9.500	0,2	19	13,2	1.159	71,5	6.792	12,5	1.187	3,6	342	—
7.130	3,6	36.450	0,3	109,5	24,4	8 881	50	18 200	22	8.019	3,3	1.190	—
28.250	0,5	29.000	—	—	4,5	1.306	84,5	24 505	8,5	2.465	2,5	725	—
17.158	6,5	59.000	—	—	5	2.360	73	45,660	13	7.670	9	5.310	0,3
6.735	1,6	38.000	—	—	15	5.700	78	27.640	7	2.660	—	—	—
—	1,6	65.000	1	665	19	12 635	68	44.540	9	5.895	3	1.955	—
843,75	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1,381,25	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1.368	16,5	4.950	—	—	3	148,5	81	4.008,5	13	643 5	5	148,5	—
1.632	26,5	9.300	—	—	6,5	604,5	57,5	5.348,5	29	148.5	6	558	—
339	10	10 400	—	—	1	104	81,5	8.546	16,5	1.716	1	104	11
1.060	11	25.300	—	—	3,5	885,50	85,5	21.631,5	6,5	1.644.5	4,5	1138,50	12,5
100	5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
177,5	19	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

ATTIA			DOPO REMISSIONE TERAPEUTICA O SPONTANEA												
nfociti	Monociti		Leucociti per mmc.	Forme indifferenziate		Forme mieloidi differenziate immature		Forme mieloidi differenziate mature		Linfociti immaturi		Linfociti maturi		Monociti	
per mmc.	%	per mmc.		%	per mmc.	%	per mmc.	%	per mmc.	%	per mmc.	%	per mmc.	%	per mmc.
28.665	11	5 005	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
43.605	6	4 590	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
168.130	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
263.662	0,5	1.335	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
134.960	1	1.400	22.500	—	—	0,5	112,5	3,25	731,25	—	—	96,25	21 656	—	—
155.520	0,6	960	69.500	—	—	0,25	173,75	2,5	1.737,5	—	—	97,25	67.588	—	—
65.205	1	690	5.000	—	—	—	—	33,5	1.675	—	—	65	3.250	1,5	75
89.466	—	—	11.200	—	—	0,6	67,2	30,2	3.382	—	—	65,6	6.227	3,6	415,2
9.552	—	—	2.500	—	—	2	50	24	600	—	—	73	1.825	1	25
40.040	—	—	3.000	—	—	—	—	9	225	—	—	91	2 730	—	—
2.336,82	6	263,75	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6.943,75	4	510	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

La casistica comprende otto casi di mielosi leucemica, due casi di anemia splenica eritromieloide, un caso di leucemia linfatica acuta, quattro casi di linfosi leucemica cronica, un caso di pseudoleucemia linfatica.

Tecnica. — La prova è sempre stata effettuata al mattino a digiuno. Subito dopo il conteggio dei leucociti veniva iniettato per via intramuscolare un cc. di adrenalina al millesimo. Il conteggio dei leucociti e gli strisci venivano ripetuti a distanza di 20', 40', 60' dalla iniezione. Le modificazioni del volume della milza, nei casi dove fu possibile, furono eseguiti mediante la palpazione dell'organo e le variazioni del profilo splenico disegnato sulla cute.

La casistica e i resultati delle esperienze sono riportati brevemente nelle tabelle, ove per facilitare l'esposizione e rendere più comprensivo e sintetico il fenomeno sono riportati i dati del numero leucocitario e delle formule in percentuale e per mmc., prima della prova e nel momento dell'acme della reazione. Inoltre nelle mielosi abbiamo cercato di riunire gli elementi sistemandoli come segue: elementi indifferenziati (emoistioblasti, emocitoblasti); cellule differenziate immature (mieloblasti, promielociti, mielociti); cellule mature (polinucleati); linfociti e monociti.

Nelle linfosi leucemiche croniche venute alla nostra osservazione solo raramente abbiamo notato la presenza di elementi immaturi (linfoblasti) nettamente classificabili come tali. L'accertamento diagnostico di tutte queste forme è stato del resto sempre completato dal reperto biopsico splenico e midollare. La grande massa leucocitaria era costituita da cellule di tipo linfocitario, parte delle quali malgrado differissero per certi caratteri di età quali l'aspetto nucleare, il volume cellulare, la presenza di granulazioni, erano pur tuttavia da considerare come giunti a uno stadio di sufficiente maturazione: le abbiamo perciò comprese in una unica categoria.

Le formule sono state costruite a seconda dei casi sulla conta almeno di trecento o cinquecento elementi.

Forme mieloidi (10 casi).

Prova dell'adrenalina nel periodo florido della malattia.

L'aumento dei leucociti in seguito all'azione del farmaco è sempre stato molto netto, in cifra media dell'89,6 % con un minimo di mobilizzazione nel caso n. 6 da 499.000 a 576.000 per mmc. (aumento del 15 %) e un massimo nel caso n. 4 da 125.000 a 310.000 per mmc. (aumento del 148 %).

Osservando più da vicino il fenomeno, si vede che tutte le categorie degli elementi presenti prima dell'iniezione di adrenalina sono aumentati all'acme della reazione. Le modificazioni più salienti della formula leucocitaria sono state (v. figg. 1, 2, I):

a) aumento in due casi (casi n. 6 e 8) o comparsa in altri sei casi di elementi indifferenziati (casi n. 1, 2, 3, 4, 7. 9);

b) aumento reale e quasi sempre percentuale degli elementi differenziati immaturi; fa eccezione il caso n 6, nel quale tali elementi in percentuale non hanno subito apprezzabile variazione. È da notare che fra questi, i mieloblasti hanno presentato un aumento percentuale proporzionalmente più forte dei mielociti; anche quest'ultimi sono aumentati percentualmente, fatta eccezione dei casi 4, 6, 9;

c) aumento pressochè costante in cifre assolute degli elementi maturi (escluso il caso n. 2 in cui la variazione fu minima), malgrado la diminuzione percentuale a vantaggio delle categorie precedenti;

d) aumento dei linfociti in cifre reali e spesso percentuali, però non di notevole entità e senza comparsa di forme immature;

e) variazioni modeste dei monociti, ma in prevalenza aumento.

A carico della serie rossa l'adrenalina ha provocato quasi sempre l'aumento o la comparsa di elementi nucleati (in otto casi su dieci).

Particolare attenzione meritano tre casi, che, come resulta dai protocolli e dalla tabella, abbiamo compreso in questo gruppo. Si tratta di due soggetti affetti da anemia splenica eritro-mieloide (casi n. 9 e 10) e di uno affetto di eritroleucemia (caso n. 8). Nel primo caso l'adrenalina mobilitò in maniera pressochè uniforme tutte le categorie di elementi immaturi sia della serie rossa che bianca senza quindi molto modificare la formula, nel secondo invece l'adrenalina fece comparire un notevole numero di elementi immaturi (mielociti e metamielociti) e provocò una forte mobilitazione di eritroblasti. Nel caso di eritroleucemia si ebbe pure un notevole aumento assoluto e relativo di cellule rosse nucleate.

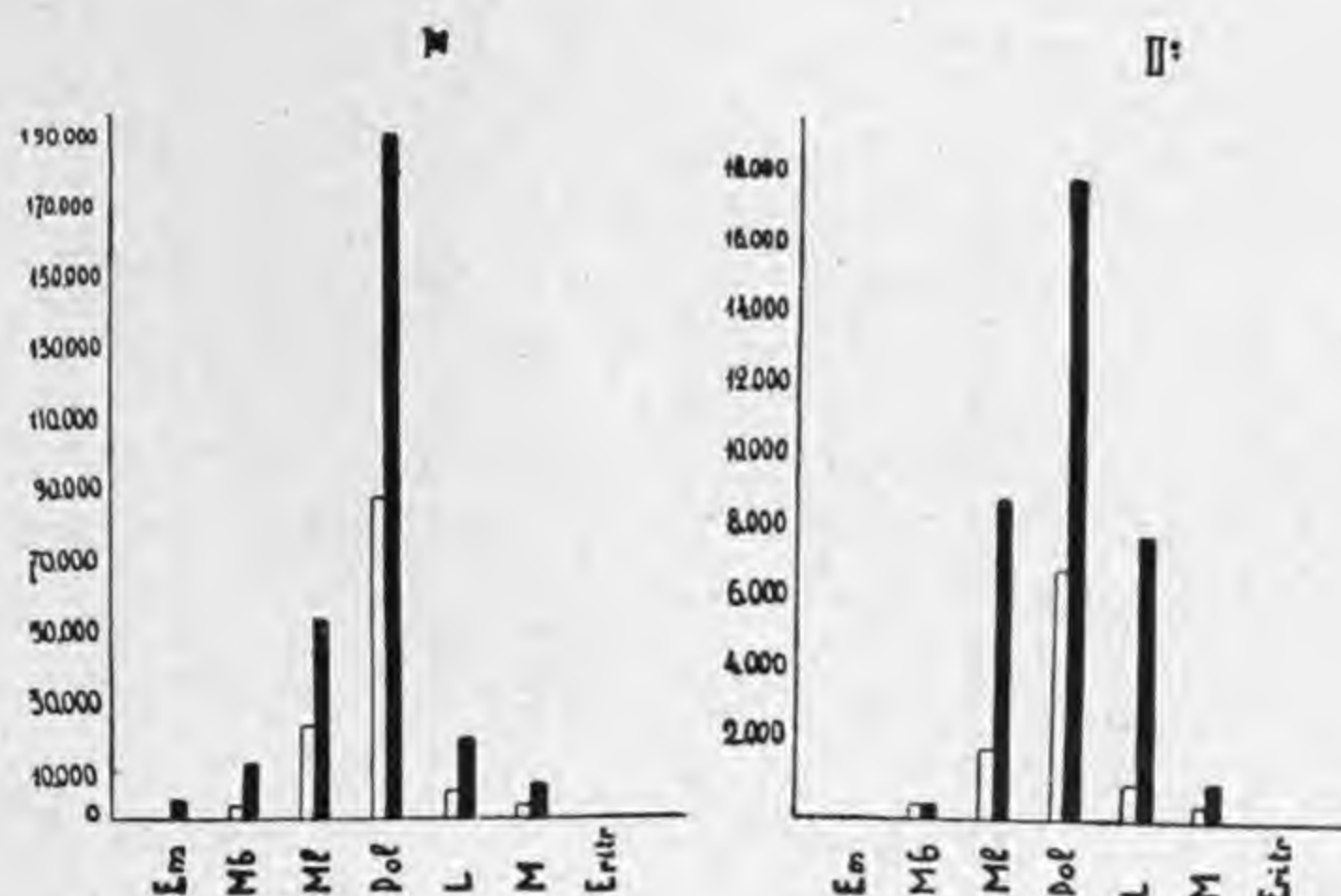



FIG. 1. — Prova dell'adrenalina in un caso di *mielosi leucemica cronica* in periodo florido della malattia (I) e in periodo di remissione leucocitaria conseguente a terapia Röntgen (II). Le colonne in bianco rappresentano le varie categorie cellulari prima della reazione, le colonne in nero all'acme della reazione adrenalinica. Al massimo della reazione si ha forte aumento di tutte le categorie cellulari della serie mieloide con comparsa di emocitoblasti e scarso movimento dei polinucleari. Anche in periodo di remissione (II) la reazione mantiene un carattere leucemico mieloide.

(Em = emocitoblasti; Mb = Mieloblasti; PM = promielociti; Ml = mielociti; Mt = metamielociti; Pol = polinucleati; L = linfociti; M = monociti; Eritr = eritroblasti).

Nei riguardi delle modificazioni di volume della milza in seguito all'iniezione di adrenalina si verificò sempre una splenocontrazione, la quale si manifestò con una diminuzione del diametro longitudinale e con uno spostamento verso sinistra del margine mediale; citiamo i due casi estremi di maggiore e di minore riduzione: n. 1 in cui il diametro longitudinale si ridusse da cm. 36 a cm. 29 e il n. 8 in cui la riduzione del grosso tumore di milza, che arrivava a due dita dalla spina iliaca antero superiore, fu apprezzabile in limiti molto modesti. Il fenomeno della *contrattilità adrenalinica* della milza leucemica per quanto costante resulta di un grado piuttosto limitato rispetto al volume dell'organo; specialmente se paragonato alla riduzione dei tumori di milza a struttura prevalentemente sanguigna.

Prova dell'adrenalina in periodo di remissione del numero dei leucociti (in seguito a terapia o a evoluzione della malattia verso l'aplasia mieloide).

In sette dei dieci casi la prova fu ripetuta in periodo di remissione. In

cinque la remissione fu dovuta a Röntgenterapia, in due (n. 3 e n. 6) corrispondente a estremo aggravamento dell'ammalato, si stabilì progressiva leucopenia che terminò col quadro della mielosi aplastica.

La mobilizzazione dei leucociti in seguito all'azione del farmaco è stata per lo più assai marcata con un aumento medio del 126 %: con un minimo nel caso n. 3 in cui si era instaurata leucopenia per aplasia midollare (44 %) ed un massimo del 293 % nel caso n. 4 (da 2500 a 36.450).

A carico delle modificazioni qualitative si è verificato un aumento in cifre assolute di tutte le categorie di elementi bianchi. Per quello che riguarda gli *elementi indifferenziati* sono aumentati in uno e comparsi in due su sette. Gli elementi *differenziati immaturi* sono sempre aumentati sia in maniera assoluta

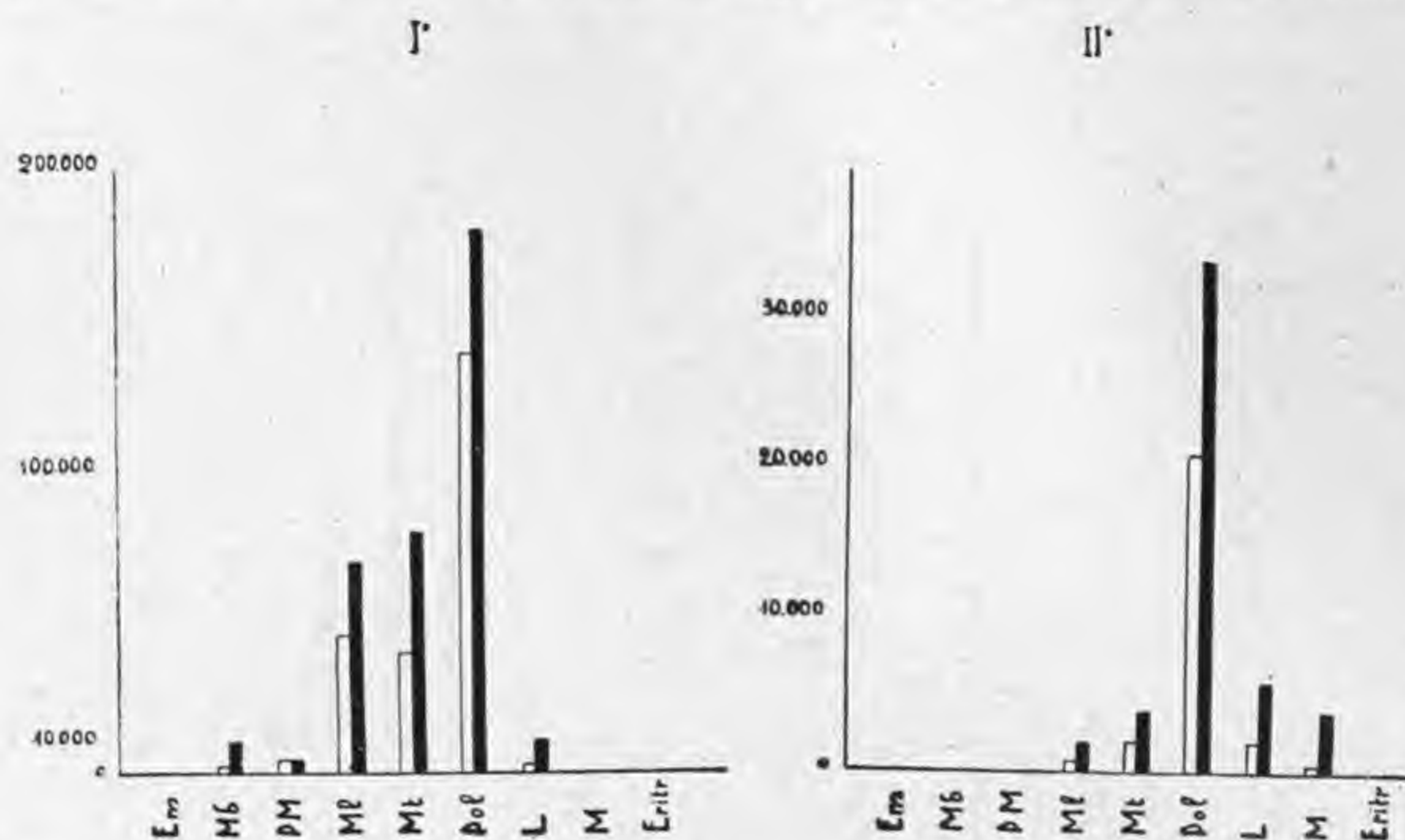



Fig. 2. — Altra prova dell'adrenalina in un caso di *leucemia mieloide cronica*. Reazioni a tipo esclusivamente leucemico mieloide tanto nel periodo florido (I) che dopo remissione terapeutica (II).

che percentuale in un grado ancora più evidente che nelle prove praticate nel periodo florido (v. fig. 1, II).

I *polinucleati* presentarono un aumento assoluto malgrado la diminuzione percentuale a vantaggio delle categorie precedenti e di quella dei mononucleati.

I *linfociti* sono sempre notevolmente aumentati in cifra assoluta e relativa eccezion fatta del caso n. 1: i *monociti* sono stati mobilizzati in grado minore (fa eccezione il n. 11).

La splenocontrazione è stata di entità più modesta rispetto a quella che fu nella precedente prova: in tre casi non fu neanche avvertita. Bisogna tenere conto a questo proposito che l'organo si presentava ridotto di volume per effetto delle cure applicate: si può ritenere quindi come fenomeno dinamico non sia da stimare inferiore a quello verificatosi precedentemente.

Forme linfatiche (6 casi).

Prova dell'adrenalina nel periodo florido della malattia.

Abbiamo eseguito la prova in sei malati dei quali quattro erano affetti da linfosi leucemica cronica, uno (caso n. 11) da linfosi leucemica acuta, e uno da pseudoleucemica linfatica. Nelle quattro forme croniche l'aumento dei leucociti è stato assai notevole pari in cifra media a 117 %; parimente marcato è

stato nella forma acuta (65 %) e più ancora nella pseudoleucemia nella quale è stato del 114 %. Per quello che riguarda le variazioni qualitative, nelle forme croniche e nella pseudo-leucemia non comparvero dopo adrenalina elementi indifferenziati; nella forma acuta tale categoria di elementi salì dal 5 % al 9,5 %. Gli elementi linfocitari immaturi non presenti in nessuna delle forme croniche, sono comparsi dopo adrenalina in un solo caso; nella forma acuta dal 13,5 % sono saliti al 15,5 %, gli emocitoblasti dal 5,5 % a 9,5 %; nella pseudo-leucemia si verificò aumento assoluto di linfociti senza variazione della formula.

Le cellule linfocitarie perciò sono sempre aumentate in numero assoluto, talora senza variazioni percentuali della formula, alcune volte un lieve spostamento di essa in più o in meno: aumento quindi in quest'ultimo caso di elementi polinucleati. Non si sono avute ben valutabili modificazioni a carico dei monociti.

Gli elementi polinucleati non hanno avuto un comportamento unico, netto aumento in tre casi (nn. 11, 15, 16) diminuzione di due (n. 12 e 14) cifre invariate nel caso n. 13. In due casi (n. 11 e 14) si notò partecipazione al processo leucemico anche della serie mieloide: in questi soggetti la prova dell'adrenalina produsse un aumento assoluto di tali forme cellulari. Nel caso n. 15 l'adrenalina ha addirittura determinato la comparsa di elementi mieloidi immaturi. La milza, per quanto di volume assai diverso da un caso all'altro, si è sempre contratta in grado assai moderato.

Prova dell'adrenalina in fase di remissione leucocitaria.

L'esperimento si è potuto ripetere in tre casi: di questi, in due la remissione fu terapeutica in seguito a irradiazioni Röntgen, ed in uno fu spontanea (n. 15).

L'aumento dei leucociti è stato notevole nei casi a remissione terapeutica (media del 182 %) e assai modesta (12 %) nel caso di riduzione spontanea. Dopo adrenalina non sono mai comparsi elementi linfocitari immaturi, nè forme indifferenziate, per cui l'aumento era sostenuto esclusivamente dalla mobilizzazione di elementi linfocitari maturi. Scarsa è stata la mobilizzazione dei polinucleari.

E notevole aggiungere che la reazione generale vasomotoria soggettiva in seguito alla iniezione del farmaco è stata in tutti i nostri leucemici, in qualunque momento essa venisse eseguita, nettamente poco marcata e talvolta inavvertita rispetto a quella del soggetto medio normale.

***

L'insieme di questi resultati ci porta ad alcune considerazioni. La reazione all'adrenalina nei leucemici ha presentato una differenza di comportamento a seconda della forma clinica ed ematologica, particolarmente significativa per ciò che concerne le modificazioni qualitative della formula. Il più marcato « *ringiovanimento* » della formula per elevato aumento di elementi indifferenziati e immaturi, è stato nel caso di *leucemia acuta*. Nelle *leucemie croniche* si è notato aumento degli elementi giovani in maniera relativa e assoluta in tutte le forme mieloidi, al contrario di quanto si verificò nelle forme linfatiche che

non presentarono mai apprezzabili spostamenti della formula. Le forme di eritroleucemia e quelle di mielosi eritroblastica hanno presentato questo « ringiovanimento » con il massimo rilievo.

Questo particolare comportamento delle leucemie acute e delle mielosi eritroblastiche allo stimolo adrenalinico, consistente in una maggiore capacità mobilizzatrice di elementi indifferenziati e immaturi della serie rossa e della serie bianca, è un fenomeno di notevole interesse che ha avuto altre sporadiche constatazioni (Labbè Boulin Petresco, Dalla Volta, Lucia e Leonard e Falconer). Più dibattuto invece è il fenomeno nelle mielosi croniche. Ricordiamo che Schenk ed Aubertin e collab. trovarono che l'aumento dei leucociti si verifi-

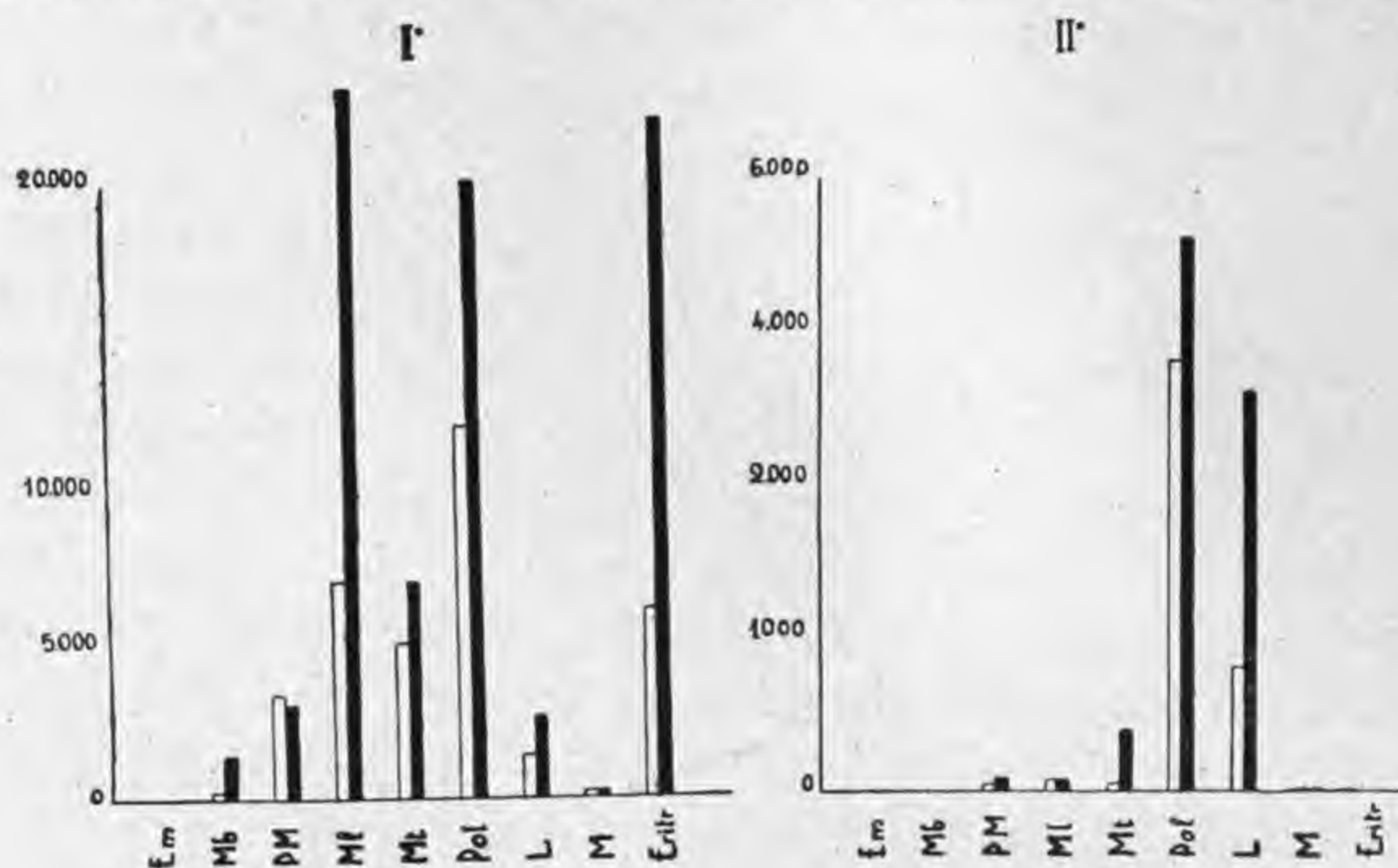



Fig. 3. — Prova dell'adrenalina in un caso di *eritroleucemia* in periodo florido ed in periodo di remissione leucocitaria su base di grave esaurimento midollare. Nella I la reazione è a tipo esclusivamente mieloide con prevalente e spiccata mobilizzazione dei mielociti e dei mieloblasti e forte reazione eritroblastica (« *ringiovimento della formula* »). Nel II la reazione è a tipo prevalentemente linfocitario con modestissima partecipazione delle altre categorie di elementi bianchi e nessun movimento degli eritroblasti (assenza di eritroblasti prima e dopo adrenalina). Il puntato midollare e più tardi l'esame autopsico dimostrarono grave ipoplasia eritromieloide.

cava soprattutto a carico degli elementi giovani; Sanguinetti ed Emil Weil notarono invece che l'adrenalina portava spesso ma non sempre un aumento del numero dei leucociti, e comunque senza modificazioni della formula. I nostri resultati portano a concludere, come abbiamo già detto, che alla forte e massiva mobilizzazione cellulare di tipo mieloide contribuiscono tutte le categorie cellulari ed in notevole parte gli elementi immaturi, con spostamento quindi della formula verso le forme giovani; nelle linfosi croniche invece la reazione dell'adrenalina provoca soltanto un aumento di insieme delle cellule linfocitarie senza comparsa di cellule giovani.

Nelle pseudo-leucemie è stata data dagli Autori (Crosetti, Levi) una notevole importanza alla prova dell'adrenalina, come capace di svelare il substrato leucemico con comparsa di elementi immaturi. In un nostro caso di linfosi pseudoleucemica l'adrenalina non ha provocato modificazioni nella qualità delle forme cellulari, mentre è comparso un abbastanza netto quadro di eritroblastosi nel caso n. 12, in cui la prova dell'adrenalina rese possibile un chiarimento delle manifestazioni cliniche e anemiche. L'esame bioptico della milza

e del midollo confermò il sospetto che si trattasse di una di quelle forme di « *eritremia* » descritte dal Di Guglielmo, e riprese in Francia da Emil Weil colla denominazione di « eritroblastosi ».

Riferendoci al singolare comportamento che avrebbero gli eosinofili in seguito allo stimolo adrenalinico, nel senso di un'azione inibitrice sulla loro presenza in circolo esercitata elettivamente dal farmaco in opposizione all'eosinofilia da farmaci vagotonici (Dobreff e collab., Bertelli, Falta, Schweenger), abbiamo portato la nostra attenzione su quanto è avvenuto a tal proposito nei nostri leucemici. Il comportamento degli eosinofili non ha presentato però modificazioni così caratteristiche; pur non mostrando in qualche caso apprezzabili variazioni, più spesso il numero degli eosinofili è variato nel senso di un aumento assoluto, pressochè proporzionale alle altre categorie di elementi.

Tra alcuni aspetti del quadro clinico delle mielosi croniche (insorgenza, durata, evoluzione) da una parte, e la qualità della reazione all'adrenalina dall'altra, non è stato possibile nei nostri casi mettere in evidenza alcun rapporto.

Richiamandoci a quanto abbiamo accennato in principio sull'importanza della contrazione splenica nella mobilitazione leucocitaria, ci siamo soffermati sul rapporto fra l'aumento spesso cospicuo della *massa leucocitaria circolante e il grado della splenoriduzione.*

Per quanto la milza leucemica sia prevalentemente a struttura compatta cellulare per la metaplasia leucemica, pure un certo grado di splenoriduzione sussiste ed è stato osservato quasi concordemente da tutti gli Autori; però l'entità di esso non ha mai avuta esatta valutazione riguardo alla misura e riguardo agli effetti dinamici sul sangue e nelle cellule bianche. Nei nostri casi la riduzione della milza è stata rilevabile in modo ora appena percepibile (casi n. 8 e n. 9) ora bene evidente. Il grado della contrazione non ci è sembrato però paragonabile all'entità della mobilitazione leucocitaria confermando così anche per queste emopatie, in cui esiste una spiccata metaplasia mieloide della milza, l'opinione già sicuramente assodata che la reazione leucocitaria all'adrenalina è prevalentemente extrasplenica: infatti, ad es., nei casi n. 2 e 9, a splenomegalia di volume pressochè uguale e a contrazione di grado praticamente uguale, l'aumento per mmc. è stato rispettivamente di 140.000 e di 12.000 globuli bianchi.

La risposta all'adrenalina nel periodo di remissione clinica ed ematologica ha fornito alcuni dati interessanti rispetto al comportamento della formula.

La prova è stata eseguita in diversi momenti della remissione; talvolta a quadro ematologico che presentava ancora una discreta leucocitosi, con aspetto moderatamente leucemico, altre volte con quadri ematologici assai vicini alla normalizzazione.

Ripetendo la manovra in queste condizioni noi intendevamo fare un confronto quantitativo e qualitativo con i resultati ottenuti nello stato florido della malattia, per vedere se la reazione fosse di tipo diverso o se la formula eventualmente riacquistasse un aspetto più nettamente leucemico (v. figg. 1, 2).

Effettivamente in questa fase della malattia la reazione ha provocato, specie nelle forme mieloidi, uno spostamento della formula a vantaggio degli elementi immaturi, però senza spiccata comparsa o aumento di cellule indifferenziate (emocitoblasti, emoistioblasti). Si è sempre notata una discreta linfocitosi relativa, la quale se a prima vista, a causa della diminuzione degli ele-

menti mieloidi, poteva sembrare più marcata che nella prova precedente, in realtà risulta quantitativamente nello stesso ordine di valori.

In definitiva riteniamo che il comportamento in senso qualitativo della prova in periodo di remissione è analogo a quello della prova in periodo di stato, mentre la mobilizzazione cellulare pur essendo notevole resulta naturalmente come massa di entità molto inferiore. La reazione quantitativa però in questo secondo periodo è stata, riferendoci alle cifre di partenza, di grado nettamente più marcato che nell'individuo normale.

Diversità di comportamento hanno mostrato i soggetti in cui la diminuzione dei globuli bianchi, parallelamente al peggioramento clinico, avvenne per sopraggiunta aplasia midollare intervenuta spontaneamente o in seguito al trattamento Röntgenterapico. In questi casi (n. 3, 8, 15) la risposta leucocitaria all'adrenalina fu scarsissima quantitativamente e a tipo prevalentemente linfocitario (v. fig. n. 3), senza la partecipazione mieloide caratteristica — come abbiamo veduto — delle leucemie in remissione benigna. Questa differenza di comportamento dei soggetti a leucopenia su base di mieloftisi (dimostrata anatomopatologicamente) mette in evidenza l'importanza che può assumere la prova dell'adrenalina per giudicare lo stato dei tessuti mielopoietici, perche può valere come garanzia per arrestare o riprendere la Röntgenterapia.

A questo proposito presenta uno spunto istruttivo di ricerca lo studio comparativo tra quadro periferico, quadro midollare e quadro splenico ripetendo inoltre — quando possibile — l'intiera ricerca in fasi diverse dell'emopatia (acme, remissione terapeutica, stati terminali). Un primo studio di questo genere sarà oggetto di una prossima nota con la quale ci proponiamo di indagare sulle reazioni qualitative e quantitative tra l'esaltata proliferazione cellulare nei tessuti e la mobilizzazione delle cellule stesse nel sangue: argomento che tocca il tema più generale della cosidetta « soglia midollare » nella fisiopatologia della crasi sanguigna.

I resultati di queste esperienze ci portano a concludere:

1) La iniezione parenterale di adrenalina nel soggetto leucemico ha provocato sempre forte mobilizzazione leucocitaria con partecipazione non proporzionale di tutte le categorie di elementi della serie bianca.

2) La reazione ematologica è nettamente differente da quella del soggetto normale sia nel periodo florido della malattia che in quello di remissione leucocitaria dopo röntgenterapia: il modo di reazione è a *tipo nettamente leucemico*. Invece la prova adrenalinica praticata in soggetti nei quali si era istituita leucopenia su base di mieloftisi ha dato scarsa reazione a tipo esclusivamente linfocitario anche nei casi di mielosi. Tale esperimento nei leucemici assume quindi un certo valore di mezzo esplorativo dello stato dei tessuti ematopoietici e come controllo fra i vari cicli di una Röntgenterapia.

3) La adrenalina ha portato un « *ringiovanimento* » della formula nella leucemia acuta e nelle mielosi eritroblastiche, di grado minore nelle mielosi leucemiche croniche. Nelle linfosi croniche non ha spostato la formula, ma ha prodotto un massivo aumento di tutti gli elementi cellulari.

4) La splenocontrazione è stata variabile da un caso all'altro, per lo più discreta; il grado di essa non sembra in rapporto con l'entità della mobilizzazione leucocitaria.

RIASSUNTO.

La prova dell'adrenalina è stata praticata in sedici forme di leucemia di diverso tipo (mielosi croniche, linfosi acute e croniche, eritroleucemie, mielosi eritroblastiche) in vari momenti della malattia con lo scopo di determinare le variazioni ematologiche della serie bianca ed i fenomeni vasomotori (principalmente la splenocontrazione). Nelle mielosi leucemiche croniche, in fase florida ad alto tasso leucocitario ed in fase di remissione leucocitaria benigna in seguito a cure radianti, la mobilizzazione leucocitaria è sempre di grado piuttosto forte ed a tipo *leucemico* con un certo « ringiovanimento » della formula (per aumento delle forme più immature), particolarmente spiccata nelle forme con partecipazione eritroblastica. Se la remissione leucocitaria non è a carattere benigno, ma su base di esaurimento midollare (constatazioni bioptiche ed anatomo-patologiche) la reazione è scarsa ed ha un carattere linfocitario. Da ciò l'interesse della prova ai fini della cura X. Nelle forme acute si ha il massimo spostamento della formula per aumento delle forme giovani ed indifferenziate. Nelle linfosi croniche la prova dell'adrenalina determina aumento delle cellule senza spostare la formula. La splenocontrazione è stata di grado variabile; non sembra in rapporto con l'entità della mobilizzazione leucocitaria.

BIBLIOGRAFIA.

1) ABL. *Adrenalinwirkung bei Milztumor.* Münch. med. Wschr., LXI. 51, 1914.

2) AUBERTIN et GRELLETY-BOSVAL. *L'épreuve à l'adrénaline dans la leucémie myéloïde.* Bull. e Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris, pag. 1000, 1928.

3) BARCROFT. *Die Bedeutung der Milz in Kreislaufsystem.* Erg. Phys., 25, 818, 1926.

4) BARCROFT, HARRIS, ecc. *A contribution to the physiology of the spleen.* Journ. of Physiol., 66, 231, 1928.

5) BARCROFT e POOLE. *The blood in the spleen pulp.* Journ. Physiol., 64, 23, 1927.

6) BENHAMOU e NOUCHY. *La leucocytose adrénalinique.* Journ. de Physiol. et de Pathol. générale, 7, 1931.

7) BENHAMOU, JUDE e MARCHIONI. *La splénocontraction à l'adrénaline chez l'homme normal.* C. r. Soc. Biol., 100, 458, 1928.

— BENHAMOU, JUDE e MARCHIONI. *L'épreuve de la splénocontraction à l'adrénaline dans les splénomegalies.* Ann. de Médecine, XXV, 275, mars 1929.

8) BERTELLI, FALTA, SCHWEGER. *Ueber die Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion über Chemiotaxis.* Ztschr. f. klin. Med., 71, 23, 1910.

9) BINET. *La rate organe de réservoir.* Masson, Paris, 1910.

10) BINET. *La rate organe régulateur de la teneur du sang circulant en globules rouges.* Presse médic., n. 91, 1926.

11) BINET, CARDOT e FOURNIER. *Splénocontraction et polyglobulie par l'adrénaline.* Soc. de Biol., T. 96, 521, 1927.

12) BORYSIEWICZ. *Contraction de la rate provoquée par l'injection d'adrénaline et comportement du sang splénique chez les animaux.* C. r. Soc. Biol., 99, 931, 1928.

13) BOSTROM. *Conditions causing an unequal distribution of erythrocytes in the blood stream.* Ann. J. Physiol., 58, 195, 1921. (Da PATEK, ecc.).

14) CROSETTI L. *Sulla natura e sul significato delle modificazioni morfologiche del sangue per azione dell'adrenalina.* Arch. Scienze med., 52, 625, 1928.

15) DALLA PALMA. *Sulla eritrocitosi e sulla leucocitosi adrenalinica.* Min. Med., 2, 397, 1930

16) DALLA VOLTA. *Splenomegalia emolitica familiare eritremica.* Arch. di Pat. e Clin. med., 15, 34, 1935.

17) DAZZI. *L'azione dell'adrenalina nel sangue.* Morgagni, 1921.

18) EDMUNDS e STONE. *The effet of epinephrin upon the number of blood cells.* Arch. internat. de pharm. et thérap., 28, 351, 1924. (Da PATEK, ecc.).

19) EMIL-WEIL e ISCH WALL. *De la splenocontraction adrénalinique dans les splénomégalies chroniques.* Presse méd., n. 84, 1357, 1929.

20) Esposito. *Contrattilità della milza e conseguenti modificazioni ematiche per azione dell'adrenalina.* Giornale di clinica medica, 1926.

21) Frey. *Zur Frage der funktionnellen Milzdiagnostik mittels Adrenalin.* Zeit. f. d. exp. Med., 3, 416, 1914.

22) Forconi e Della Maggiore. *Effetti ematologici dell'adrenalina nei leucemici in fase di acme e di remissione.* Haematologia, XVIII, 1937. (Da « Atti Soc. ital. di Emat.).

23) Greppi. *Le malattie della milza.* (Dalle « Emopatie » del Ferrata), 1933.

— Id. *Tumore di milza contrattile.* Pathologica, 1928.

— Id. *Splenomegalia emolit. con anemia perniciosa.* Policlinico, Sez. Med., 1927.

24) Greppi e Corrias. *Importanza della milza nella reazione leucocitaria all'adrenalina.* Folia Clin. Chim. et Met., vol. II, fasc. 3, 1937.

25) Hatiegan. Wien. med. Wschr., n. 45, 1927. (Da Crosetti).

26) Hittmair. *Das Adrenalinblutbild bei Erkrankungen der hämopoietischen Organe.* Zeis. f. Klin. Med., 95, 1922.

27) Kreuter. *Zur Frage der funtionnellen Milzdiagnostik nach Erfahrungen an entmilzten Menschen.* Zeit. f. d. ges. exp. Med. 2, II, 1914

28) Kagi A. *Studien und Kritik du Blutveränderung nach Adrenalin.* Foi. haematol., 25, 107, 1920.

29) Labbé M. Boulin e Petresco. *Intérêt de la splénocontraction adrénalinique dans la diagnostique de certaines formes de leucémies aiguës.* Soc. Biol., 1931.

30) Labbé, Boulin e Petresco. *Etude d'un cas de leucemie aïgue. Transfusion. Splenocontraction, corps d'Auer.* Bull. Soc. Med. Hôp. de Paris, 27, 1932.

31) Lauda. *Physiologie der Milz.* Urban e Schwarzenberg, 1933.

32) Lamson. *The part played by the liver in the regulation of blood volume.* Journ. Pharm. a. exper. Ther., V, 16, 1920.

33) Lucia, Leonard, Falconer. *The effect of the subcutaneaus injection of adrenalin on the leukocyte count of splenectomized patients and of patients with certain diseases of the hematopoietic and lynphatic systems.* Ann. J. Med. Sc., 194, 1937.

34) Miller e Rhoads. *The effect of splenic contraction on the formed Elements of the blood in a case of anemia and splenomegaly.* J. Clin. Invest., 12, 1009, 1933.

35) Oehme. *Über die diagnostiche Verwendung von Adrenalin, besonders bei Milztumorem.* Deut. Arch. f. klin. Med., 122, 101, 1917.

36) Pagniez Corte et Escalier. *Étude sur la contractilité de la rate.* Presse Méd., 33, 1925.

37) Patek e Daland. *The effect of adrenalin iniection on the blood of patients with and without. spleens.* Am. Journ. med., 190, 1, 14, 1935.

38) Sanguinetti. *Il meccanismo della leucocitosi adrenalinica.* Policlinico, Sez. Med., XXVII, 87, 1921.

39) Schenk. *Die Adrenalinwirkung auf das Blut des Menschen und ihre Beziehung zur Milzfunktion.* Med. Klin., 16, 279, 309, 1920.

40) Schoen e Berchtold. *Untersuchungen am Knochenmarksvenenblut d. Hundes.* Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 105, 106, 1925.

41) Schwenker e Schecht. *Ueber des Einfluss sympathiko und autonomotroper Substanzen auf die eosinophilen Zellen.* Ztschr. f. klin. med., 76, 77, 1912.

42) Steiger. Corrispondenzblatt. für Schweizer Aertze 6, 1918. (Da Crosetti).

43) Steiger. *Beiträge zur Frage der experimentellen Hyperglobulie.* Med. Klinik, 1746, 1912.

44) Stein. *Die Brauchbarkeit der Adrenalinlymphozytose zur Funktionsprüfung der Milz.* Z. f. Klin. Med., 108, 566, 1928.

45) Tournade et Chabrol. *Note sur les causes probables de la sensibilité de la rate à l'adrénaline.* C. r. Soc. Biol., 96, 390, 1927.

46) Viale G. e A. Bruno. *Rôle de la rate dans la régulation du nombre des leucocytes circulantes.* C. r. Soc. Biol., 97, 1238, 1927.

47) Vitalone. *Variazioni qualitative e quantitative dei globuli bianchi nel sangue in seguito a stimoli diversi.* La Clin. medica ital., anno LXII, 8, 1931.

48) Yang e Chang. *The effect of adrenalin on the circulating blood volume in individuals with normal and enlarged spleen and after splenectomy.* Chinese J. Physiol., 4, 21, 1930.

49) Walterhöfer. *Die Veränderungen des weissen Blutbildes nach adrenalininjektionen.* Deutsch. Arch. f. klin. med., 208, 1921.

IV.

CLINICA DELLE MALATTIE INFETTIVE DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: Prof. G. CARONIA

Variazioni chimiche e fisiche del siero di sangue dei tifosi in rapporto alla terapia vaccinica.

1°) Glicemia, cloruremia, colesterinemia.

Dott. FRANCESCO RECCHIA, assistente.

La vaccinoterapia del tifo, come di altre affezioni, ormai largamente usate nella pratica medica, ha provocato una notevole serie di ricerche per chiarire il meccanismo di azione di questo mezzo terapeutico, che, attraverso uno shock più o meno pronunziato, porta talvolta all'immediata risoluzione della malattia. Per trovare una spiegazione di tale crisi risolutiva si è indagato sulle variazioni degli elementi figurati e sulle proprietà chimiche e fisico-chimiche e sul comportamento degli indici immunitari del sangue durante lo shock vaccinico.

Senza voler addentrarci nella esposizione di tutte le ricerche sino ad ora compiute, ci limiteremo a citare solo quelle che hanno attinenza con lo studio che noi ci proponiamo.

Barberi, Bando, Giuffrè studiando il comportamento della glicemia nei bambini tifosi sottoposti a vaccinoterapia, trovarono innanzi tutto che l'infezione tifica nei bambini, nei vari periodi della malattia, non apporta variazioni sensibili nel contenuto dello zucchero del sangue; mentre, in seguito poi ad iniezioni di vaccino antitifico lisizzato, si determinano piccole variazioni del livello glicemico e precisamente in un primo tempo un abbassamento seguito a breve distanza da un aumento che persiste a volte anche dopo 24 ore; tali variazioni sono più spiccate, ma più fugaci, quando si inietta il vaccino per endovena. Secondo questi AA. non risulta un netto rapporto tra le oscillazioni della temperatura corporea e quella del contenuto in glucosio del sangue.

Melodia, studiando il comportamento del cloro nel sangue dei bambini affetti da tifo, trovò che, iniettando vaccino lisizzato nelle vene, si ottiene, nella maggior parte dei casi, diminuzione del Cl del sangue in toto durante il brivido, e aumento dopo che l'azione del vaccino si è esaurita. Durante il massimo della reazione febbrile ottenne modificazioni in vario senso. Non notò alcuna differenza di comportamento tra quanto si verifica nei bambini affetti da tifo e vaccinati a scopo terapeutico e quanto si verifica in bambini sani vaccinati a scopo profilattico.

Traina, studiando il comportamento della colesterina durante lo shock vaccinico, notò che, durante la reazione vaccinica, provocata mediante iniezione endovenosa di vaccino antitifico lisizzato tipo Di Cristina Caronia, si determina quasi costantemente un abbassamento brusco del tasso colesterinemico, che però non sta in rapporto proporzionale alla intensità della reazione vaccinica; abbassamento cui segue quasi regolarmente, cessata la reazione, una elevazione più o meno lenta la quale qualche volta raggiunge valori superiori a quelli riscontrati prima della reazione stessa. Queste modificazioni del tasso colesterinemico riscontrate durante lo svolgimento della reazione vaccinica e dopo, non sono in rapporto con la gravità del quadro clinico, nè con l'età e il sesso dei soggetti trattati, nè ancora con la durata del periodo febbrile e con il numero delle iniezioni praticate e l'A. pensa che possano essere riportate ad una azione neutralizzante esercitata dalla colesterina stessa sulle sostanze tossiche liberatesi in maggior copia durante la reazione vaccinica, pur non escludendo la ipotesi di una depressione funzionale degli organi ai quali è devoluta la colesterinogenesi durante la fase negativa di tale reazione.

Queste osservazioni del Traina si presentano oltremodo interessanti, qualora vengano confrontate con gli studi sul comportamento della colesterinemia durante le malattie infettive, studi che, secondo i più autorevoli studiosi dell'argomento (Chauffard, Richet, Grigaut, ecc.), possono essere sintetizzati nei seguenti postulati:

1) l'abbassamento della colesterinemia è la regola nelle malattie infettive acute tutte le volte che vi è ipertermia; 2) la curva colesterinemica procede in senso inverso a quella termica e le due curve tendono a congiungersi nella defervescenza; 3) la colesterinemia segue nelle infezioni acute una evoluzione in rapporto con gli altri processi reattivi dell'organismo.

La disparità dei pareri su argomenti di tanta importanza, essendo la colesterina da tutti gli autori ritenuta la sostanza antitossica per eccellenza, antianafilattica (tanto che la somministrazione larga di colesterina è stata impiegata per impedire l'ictus vaccinico) ed esistendo uno stretto rapporto tra shock anafilattico e shock vaccinico, è tale che su di essa ci proponiamo ritornare espressamente con speciali indagini.

Di ricerche fisiche sul sangue durante lo shock vaccinico sono degne di menzione alcune importanti osservazioni di Giuffrè sulla tensione superficiale e sul Δ crioscopico, che risulterebbero costantemente abbassati, nonchè sulla coagulabilità e la viscosità, che diminuite in un primo tempo, sarebbero aumentate in fine di reazione, e sulla concentrazione degli H-ioni che sarebbe aumentata, mentre sarebbe diminuita la riserva alcalina (stato di acidosi). Queste modificazioni, sempre secondo Giuffrè, non si troverebbero o esisterebbero solo in modico grado nei soggetti sensibilizzati dall'infezione e non trattati.

Gerbasi ha preso in esame, durante la reazione vaccinica, la conducibilità elettrica, la tensione superficiale e l'indice refrattometrico del siero di sangue, ed ha trovato quasi costantemente lieve aumento della conducibilità elettrica all'inizio della reazione e diminuizione notevole dell'acme, e comportamento variabile, non caratteristico della tensione superficiale e dell'indice refrattometrico.

Prebil ha ricercato le variazioni della coagulabilità e del tasso di fibrina

durante lo shock vaccinico, trovando il tempo di coagulazione più o meno ritardato, e generalmente diminuto il contenuto di fibrina.

Sul comportamento della densità, durante lo shock vaccinico, non abbiamo trovato nella letteratura alcun cenno degno di nota, come assai scarse ricerche abbiamo trovato sul comportamento delle albumine e delle varie frazioni proteiche.

In complesso quindi dalle varie ricerche finora condotte dai vari AA. risulterebbe un notevole perturbamento dell'equilibrio chimico e fisico del sangue durante lo shock vaccinico, cessato il quale si avrebbe quasi sempre una normalizzazione dei valori.

Concludendo quindi da quanto finora siamo venuti esponendo possiamo dire che due sono gli argomenti fondamentali che agitano la vaccinoterapia: la sua efficacia e il suo meccanismo di azione.

Nei riguardi del primo quesito giova segnalare che attualmente la maggior parte dei clinici e dei ricercatori è concorde nell'ammetterne l'efficacia; nebuloso è invece l'altro grande quesito riguardante il meccanismo d'azione e in complesso si può dire che, benchè le modificazioni che si osservano a carico degli elementi del sangue e a carico degli indici immunitari durante lo shock vaccinico testimonino un profondo perturbamento dell'equilibrio colloidale del sangue e delle caratteristiche fisico-chimiche di esso, ancora oggi non è possibile avere una idea sufficientemente chiara.

Allo scopo di portare qualche altro contributo alle nozioni già acquisite e illustrare alcuni dati non ancora noti, onde in qualche modo contribuire alla migliore conoscenza del meccanismo di azione dei vaccini, abbiamo intrapreso una serie di ricerche sistematiche, che raccogliamo in tre gruppi: *a*) in un primo gruppo tratteremo del comportamento, dal punto di vista puramente chimico, di alcuni componenti cui si è voluto dare speciale importanza, quali il glucosio, il cloro, la colesterina nel sangue; *b*) in un secondo gruppo tratteremo del comportamento delle varie frazioni proteiche; *c*) in un terzo gruppo infine tratteremo delle eventuali variazioni fisico-chimiche.

I. GLICEMIA, CLORUREMIA, COLESTERINEMIA.

Tecnica. Per queste ricerche ci siamo serviti dei seguenti metodi di analisi: per la glicemia del micrometodo di Bang; per la colesterinemia del metodo di Grigaut facendo uso del compratore di Doubosq; per la cloruremia del micrometodo di Bang.

Per brevità e perchè d'uso comune, non riportiamo per esteso i vari metodi.

Il controllo dei metodi da noi usati ed il tasso normale dei valori della colesterinemia, della glicemia, della cloruremia, è stato ottenuto praticando le prove in individui sicuramente normali ai quali al mattino a digiuno è stato prelevato il sangue dalle vene del gomito (un solo prelievo).

I dosaggi sono stati eseguiti sul siero di sangue ottenuto per centrifugazione dopo che era già avvenuta la coagulazione spontanea, a temperatura ambiente, in provetta.

I valori ottenuti per i soggetti normali concordano con quelli ottenuti da altri AA. che sperimentarono con gli stessi metodi, la qual cosa ci ha dato la sicurezza della precisione del metodo analitico e della correttezza della tecnica da noi usata.

I casi patologici prescelti per le nostre ricerche riguardano infermi ricoverati tutti nella nostra Clinica durante l'anno corrente 1938.

La diagnosi di infezione tifoidea veniva ogni volta accertata con le prove sierologiche (r. Widal) e batteriologiche (emocultura)

Vario è il momento preso in esame in rapporto al tempo di malattia, come vario è anche il tempo di vaccinazione (1ª, 2ª, 3ª, 4ª, 5ª, 6ª vaccinazione) durante il quale sono state compiute le esperienze.

I prelievi di sangue eseguiti sono stati per lo più 4 per ogni ammalato: 3 nel giorno della vaccinazione, 1 il giorno dopo a 24 ore di distanza dalla introduzione di vaccino.

Solo in pochi casi abbiamo fatto 3 prelievi di sangue: 2 durante il giorno di vaccinazione e 1 il giorno dopo. I tempi prescelti per i prelievi sono stati così distinti: *a*) prima della iniezione endovenosa di vaccino (si sono sempre usati vaccini lisizzati tipo Di Cristina-Caronia per via endovenosa); *b*) al brivido, nel momento della sua massima intensità; *c*) all'acme della temperatura; *d*) alla defervescenza (cioè 24 ore dopo l'iniezione vaccinante).

Questi tempi sono stati sempre e in ogni caso rigorosamente osservati.

I prelievi sono stati eseguiti sempre su infermi tenuti rigorosamente digiuni da almeno otto ore prima che venisse effettuato il primo prelievo, e che digiuni sono rimasti fino a quando è stato praticato il terzo (acme febbrile); a questo punto l'infermo veniva normalmente alimentato. Per il quarto prelievo, che come abbiamo detto veniva effettuato il giorno seguente, l'infermo si manteneva digiuno per almeno otto ore prima del prelievo.

Il sangue si otteneva mediante puntura delle vene del gomito e veniva raccolto in provette accuratamente pulite e asciugate. Le ricerche venivano praticate sul siero che si otteneva per centrifugazione dopo avvenuta la naturale coagulazione in provetta a temperatura ambiente. Si adoperava sempre vetro neutro di Murano o di Iena.

La ricerca fu estesa a 20 casi.

In undici casi (n. 1-11) è stata studiata la variazione dei suddetti componenti chimici susseguente alla prima iniezione di vaccino; in sei casi (12-17) la variazione che seguì alla seconda vaccinazione; in due casi (18-19) quella che seguì alla terza vaccinazione; in un caso (n. 20) quella che seguì alla quinta vaccinazione. Nel caso contrassegnato col n. 17 lo studio venne ripetuto più volte: alla prima, seconda, sesta vaccinazione. In sei di questi casi (1-2-4-7-13-14) sono state ripetute le ricerche su un solo campione prelevato da infermo digiuno, dopo un tempo variabile da sei a dieci giorni da che la temperatura era definitivamente caduta in seguito all'ultima reazione vaccinica, che in tre casi è stata la prima, in uno la seconda, in uno la quarta.

CASISTICA

CASO I. — S. G., a. 18, entra in Clinica il 22 luglio 1938 in 12ª giornata di malattia. Condizioni generali buone. Milza 2 cm. dall'arco, margine arrotondato, consistenza aumentata. Emocultura: negativa. Sierodiagnosi, positiva 1 : 50 per tifo, 1 : 200 per **parat. B.**; negativa per parat. A e brucellosi.

Vaccinata in 13ª giornata per via endovenosa (0,30). Defervescenza per crisi in 14ª giornata. Esce guarita in 24ª giornata dopo apiressia di 10 giorni.

Prelievi	Glicemia	Cloruremia	Colesterinemia
Ante-vacc.	1,21	5,80	0,98
Brivido	1,07	5,84	1,30
Acme	1,07	5,89	0,82
Deferv.	1,28	6,01	0,99
Convalescenza . .	1,04	6,24	2,18

CASO II. — C. U., a. 24, entrato in Clinica il 22 luglio 1938 in 4ª giornata di malattia. Condizioni generali: buone, sensorio integro. Milza 1 cm. dall'arco, molle, indolente. Emocultura: positiva per il b. di Eberth. Sierodiagnosi: positiva per tifo 1 : 100; negativa per parat. A. e B., brucellosi.

Vaccinato, in 5ª g. per via endovenosa (0,50). Defervescenza per crisi in 6ª giornata; esce guarito in 16ª giornata, dopo apiressia di 10 giorni.

Prelievi	Glicemia	Cloruremia	Colesterinemia
Ante-vacc.	0,67	5,67	0,70
Brivido	0,60	5,40	1,28
Acme	1,39	5,52	0,72
Deferv.	1,14	5,65	0,80
Convalescenza . .	0,70	5,60	2,24

CASO III. — B. Q., a. 24, entrato in Clinica il 27 agosto 1938 in 19ª giornata di malattia. Condizioni generali discrete. Sull'addome modica eruzione di roseole. Milza palpabile all'arco.

Sierodiagnosi: negativa per tifo, parat. A., brucellosi, positiva per il parat. B. 1 : 200

Vaccinato in 21ª giornata per via endovenosa (0,50). Defervescenza per crisi in 22ª giornata. Esce guarito.

Prelievi	Glicemia	Cloruremia	Colesterinemia
Ante-vacc.	0,80	5,80	0,80
Brivido	0,62	5,42	1,20
Acme	1,04	5,60	0,74
Deferv.	1,12	5,68	0,84

Caso IV. — M. V., a. 17, entrato in Clinica il 20 agosto 1938 in 14ª giornata di malattia. Condizioni generali discrete. Milza un dito dall'arco. Sierodiagnosi: positiva per tifo 1 : 200; negativa per parat. A. e B., brucellosi.

Vaccinato in 17ª giornata di malattia per via endovenosa (0,30). Defervescenza per crisi in 18ª giornata. Esce guarito in 25ª giornata.

Prelievi	Glicemia	Cloruremia	Colesterinemia
Ante-vacc.	0,70	5,60	0,78
Brivido	0,68	5,38	1,20
Acme	1,04	5,50	0,68
Deferv.	1,16	5,70	0,94
Convalescenza . .	0,65	5,59	2,50

Caso V. — R. C., a. 19, entrato in Clinica il 27 aprile 1938 in 15ª giornata di malattia. Condizioni generali buone. Milza un dito dall'arco.

Sierodiagnosi: positiva per tifo 1 : 100; negativa per parat. A e B, brucellosi.

Vaccinato in 17ª giornata di malattia per via endovenosa (0,50). Defervescenza per crisi in 18ª giornata. Esce guarito.

Prelievi	Glicemia	Cloruremia	Colesterinemia
Ante-vacc.	0,71	5,00	1,04
Brivido	0,65	5,04	0,78
Acme	0,81	5,19	0,83
Deferv.	0,88	5,25	1,25

Caso VI. — R. A., a 30, entrato in Clinica il 20 aprile in 10ª giornata di malattia. Condizioni generali discrete, lieve stato soporoso. Modico tumore di milza molle. Roseola addominale.

Sierodiagnosi: negativa per tifo, parat. A, brucellosi; positiva per parat. B. 1 : 200.
Vaccinato in 14ª giornata di malattia per via endovenosa (0,50). Defervescenza in 15ª giornata. Esce guarito.

Prelievi	Glicemia	Cloruremia	Colesterinemia
Ante-vacc.	0,64	5,04	0,80
Brivido	0,63	5,10	0,77
Acme	1,03	5,18	0,68
Deferv.	0,92	5,22	0,86

Caso VII. — R. S., a. 20, entrato in Clinica il 7 agosto 1938, in 12ª giornata di malattia. Sensorio depresso, milza all'arco molle.

Sierodiagnosi: negativa per tifo, parat. A, brucellosi; positiva per parat. B. 1 : 200.
Prima vaccinazione, in 13ª giornata di malattia per via endovenosa (0,30); seconda vaccinazione in 18ª giornata (cc. 1 intramuscolare). Defervescenza per lisi in 26ª giornata. Esce guarito in 35ª giornata dopo un periodo di nove giorni di apiressia.

Prelievi	Glicemia	Cloruremia	Colesterinemia
Ante-vacc.	0,85	5,16	0,75
Brivido	—	—	—
Acme	0,82	5,40	0,60
Deferv.	1,00	5,45	0,98
Convalescenza . .	0,68	5,62	1,63

Caso VIII. — D. C. A., a 19, entrato in Clinica il 7 agosto 1938, in 8ª giornata di malattia. Sensorio obnubilato, aspetto soporoso. Addome diffusamente dolente, milza un

cm. dall'arco. In 12ª giornata trasfuzione di 200 cc. di sangue di convalescente; egualmente in 15ª giornata. Successivamente broncopolmonite. Morto.

Sierodiagnosi: positiva 1 : 25 per tifo; negativa per parat. A e B, brucellosi.

Vaccinato in 15ª giornata di malattia per via endovenosa (0,30). Alla reazione vaccinica segue remittenza notevole e poi ripresa della febbre. Decesso in 18ª giornata di malattia.

Prelievi	Glicemia	Cloruremia	Colesterinemia
Ante-vacc.	0,68	4,86	0,48
Brivido	—	—	—
Acme	0,75	4,92	0,46
Remittenza . .	1,10	4,91	0,50

Caso IX. — L. T., a. 15, entrato in Clinica il 17 agosto 1938, in 8ª giornata di malattia. Condizioni generali gravi, sensorio obnubilato, delirio frequente, agitazione continua. Addome tumido, meteorico; milza un dito dall'arco.

Emocultura: positiva per il b. di Eberth.

Sierodiagnosi: positiva per tifo 1 : 200 negativa per parat. A e B, brucellosi.

Vaccinato in 9ª giornata di malattia per via endovenosa (0,30). Alla reazione vaccinica segue remittenza e poi ripresa dello stato febbrile, senza modificazioni dello stato generale. Decesso in 11ª giornata di malattia.

Prelievi	Glicemia	Cloruremia	Colesterinemia
Ante-vacc.	0,68	4,84	0,52
Brivido	—	—	—
Acme	0,76	4,96	0,48
Remittenza . . .	1,04	4,93	0,48

Caso X. — G. G., a. 11, entrato in Clinica il 27 marzo 1938 in 15ª giornata di malattia. Condizioni generali buone. Milza un cm. dall'arco, molle.
Guarito per lisi in 30ª giornata.

Emocultura positiva per parat. B.

Sierodiagnosi: negativa per tifo, parat. A e B, brucellosi.

Vaccinato, prima vaccinazione, in 20ª giornata di malattia per via endovenosa (0,50).

Prelievi	Glicemia	Cloruremia	Colesterinemia
Ante-vacc.	0,68	5,22	—
Brivido	0,64	5,24	—
Acme	0,78	5,32	—
Remittenza	0,82	5,51	—

Caso XI. — A. J. a. 21, entra in Clinica il 30 marzo 1938 in 70ª g. di malattia. Condiz. gener. scadute, sensorio integro. Milza due dita dall'arco, di consistenza aumentata.

Sierodiagnosi: posit. 1 : 200 per tifo; negat. per parat. A e B, brucellosi.

Prima vaccinazione in 72ª giornata di malattia per via endovenosa (0,50); rivaccinata ancora dopo tre giorni (0,75), dopo sei giorni (0,75) e dopo dieci giorni (0,75). Guarita per crisi in 83ª g.

Prelievi	Glicemia	Cloruremia	Colesterinemia
Ante-vacc.	1,00	4,96	1,14
Brivido	0,75	5,01	1,07
Acme	1,00	5,17	1,09
Remittenza	1,10	5,10	1,25

Caso XII. — C. C., a. 28 entra in Clinica il 31 luglio in 9ª g. di malattia. Condiz. gener. discrete, sensorio integro. Milza 1 cm. dall'arco di consistenza amentata.

Sierodiagnosi: posit. 1 : 50 per tifo; neg. per parat. A e B; brucellosi.

Prima vaccinazione in 14ª giornata di malattia (0,30) per endovena; rivaccinata in 16ª giornata (0,30) per endovena. Effettuati i prelievi di sangue durante la seconda vaccinazione. Defervescenza per crisi in 17ª giornata. Guarigione.

Prelievi	Glicemia	Cloruremia	Colesterinemia
Ante-vacc.	0,85	5,39	0,90
Brivido	0,85	5,21	1,24
Acme	1,00	5,44	0,80
Defervescenza	1,10	5,49	0,98

CASO XIII. — B. G., a. 32, entrato in Clinica il 15 agosto 1938 in 10ª g. di malattia. Condiz. gener. discrete, sensorio integro. Lingua arida, addome trattabile, milza 1 cm. dall'arco.

Sierodiagnosi: negat. per tifo, parat. A e brucellosi; posit. per parat. B 1 : 200.

Vaccinato tre volte: il giorno 16 (11ª g. di malattia 0,30 endovena); il g. 18 (13ª g. di malattia 0,40 endovena); il g. 22 (17ª g. di malattia 0,50 endovena). Sfebbrato il 23 agosto per crisi. I prelievi sono stati eseguiti durante la seconda vaccinazione. L'ultimo prelievo fu eseguito dopo 8 giorni di apiressia.

Prelievi	Glicemia	Cloruremia	Colesterinemia
Ante-vacc.	0,75	5,50	0,84
Brivido	0,70	5,32	1,20
Acme	0,98	5,55	0,78
Remittenza	1,04	5,78	0,94
Convalescenza . . .	0,71	5,69	2,00

CASO XIV. — R. R., a. 24, entra in Clinica il 7 agosto 1938 in 10ª g. di malattia. Condiz. gener. discrete, sensorio integro, lingua patinosa e arida, addome diffusamente dolente specie in corrispondenza della regione appendicolare, milza palpabile all'arco.

Sierodiagnosi: negat. per tifo, parat. A, brucellosi; positiva per parat. B 1 : 200.

Vaccinata quattro volte, sempre per via endovenosa. il giorno 11 agosto (14ª g. di malattia 0,30), il giorno 16 agosto (19ª g. di malattia 0,50), il giorno 20 agosto (28ª g. di malattia 0,50), il giorno 24 agosto (27ª g. di malattia 0,60). Sfebbrata il giorno 25 agosto per crisi. I prelievi sono stati eseguiti durante la seconda vaccinazione. L'ultimo fu eseguito in convalescenza quando l'inferma già da sei giorni era apirettica.

Prelievi	Glicemia	Cloruremia	Colesterinemia
Ante-vacc.	0,90	5,30	0.74
Brivido	0,72	5,04	1,16
Acme	1,00	5,26	0,70
Remittenza	1,08	5,40	1,00
Convalescenza . . .	0,92	5,36	1,83

CASO XV. — I. A., a. 36, entra in Clinica il 2 agosto 1938 in 9ª g. di malattia. Condiz. generali buone, aspetto stuporoso. Roseole addominali, milza a un dito dall'arco, molle. Il giorno 13 agosto dolore urente alla minzione con pollachiuria e nicturia (cistite).

Emocultura: positiva per il b. di Eberth.

Sierodiagnosi: posit. 1 : 200 per tifo; neg. per parat. A e B, brucellosi.

Vaccinata, la prima volta in 10ª g. (0,30 endov.), la seconda volta in 13ª g. (0,40 endov.), la terza volta in 15ª g. (0,50 endov.), la quarta volta in 18ª g. (0,60 endov.), la quinta volta in 26ª g. (0,60). Defervescenza per crisi in 27ª g. Guarigione. I prelievi sono stati eseguiti durante la seconda vaccinazione.

Prelievi	Glicemia	Cloruremia	Colesterinemia
Ante-vacc.	0,85	5,06	0,74
Brivido	—	—	—
Acme	0,82	5,41	0,60
Remittenza	1,00	5,38	0,80

CASO XVI. — M. A., a. 15, entrata in Clinica il 15 agosto 1938 in 11ª g. di malattia. Condiz. gener. discrete. Roseole. Milza 1 cm. dall'arco molle.

Sierodiagnosi: posit. 1 : 100 per tifo; negat. per parat. A e B, brucellosi.

Vaccinata, la prima volta in 12ª g. di malattia (0,30 endov.), la seconda volta in 14ª g. (0,40 endov.), la terza volta in 16ª g. (0,40 endov.), la quarta volta in 18ª g. (0,40 endov.), la quinta volta in 22ª g. (0,30 endov.). Defervescenza definitiva per lisi in 24ª g. Guarigione. I prelievi sono stati eseguiti durante la seconda vaccinazione.

Prelievi	Glicemia	Cloruremia	Colesterinemia
Ante-vacc.	0,80	5,30	—
Brivido	0,70	5,32	—
Acme	1,08	5,42	—
Remittenza	0,94	5,55	—

CASO XVII. — C. F., a. 17, entrato in Clinica il 15 luglio 1938 in 8ª g. di malattia Condiz. gener. discrete, sensorio depresso, lingua patinosa, addome trattabile, milza nei limiti.

Emocultura: positiva per il b. di Eberth.

Sierodiagnosi: posit. 1 : 100 per tifo; 1 : 200 per parat. B; negat. per parat. A e brucellosi.

Vaccinato, la prima volta in 11ª g. di malattia (0,30 endov.), la seconda volta 14ª g. (0,40 endov.), la terza volta in 16ª g. (0,50 endov.), la quarta volta in 19ª g. (0,50 endov.), la quinta volta in 21ª g. (0,60 endov.), la sesta volta in 23ª g. (0,60 endov.), la settima volta in 26ª g. (1 cc. intramuscolare), l'ottava volta in 29ª g. (1 cc. endovenosa), la nona volta in 32ª g. (1,50 intramuscolare). In questo infermo già affetto di T.B.C. il decorso del tifo fu complicato da bronco-polmonite sinistra e si ebbe improvvisamente durante la convalescenza (39ª g. di malattia) pneumotorace spontaneo sempre a sinistra con esito in guarigione.

Prima vaccinazione (11ª g. di malattia):

Prelievi	Glicemia	Cloruremia	Colesterinemia
Ante-vacc.	1,25	5,25	1,20
Brivido	—	—	—
Acme	1,07	5,39	1,25
Remittenza	1,28	5,59	1,30

Seconda vaccinazione (14ª g. di malattia):

Prelievi	Glicemia	Cloruremia	Colesterinemia
Ante-vacc.	1,25	5,38	1,20
Brivido	—	—	—
Acme	1,07	5,46	1,23
Remittenza	1,28	5,43	1,32

Sesta vaccinazione (23ª g. di malattia):

Prelievi	Glicemia	Cloruremia	Colesterinemia
Ante-vacc.	0,85	5,39	—
Brivido	0,85	5,21	—
Acme	1,00	5,44	—
Remittenza	1,10	5,49	—

Caso XVIII. — M. A., a. 21, entrata in Clinica il 25 giugno 1938 in 8ª g. di malattia. Condiz. gener. discrete, lingua patinosa arida, addome lievemente meteorico, milza 1 cm. dall'arco, molle.

Emocultura: posit. per il b. di Eberth.

Sierodiagnosi: negativa per tifo, parat. A e B, brucellosi.

Vaccinata, una prima volta in 10ª g. di malattia (0,50 endov.), una seconda volta in 14ª g. di malattia (0,60 endov.), una terza volta in 19ª g. (0,60 endov.). Defervescenza per crisi in 20ª g. di malattia. Guarigione. I prelievi furono eseguiti durante la terza vaccinazione.

Prelievi	Glicemia	Cloruremia	Colesterinemia
Ante-vacc.	1,07	5,92	1,00
Brivido	1,00	6,06	0,70
Acme	1,10	5,99	0,74
Defervescenza . . .	1,10	5,83	1,10

Caso XIX. — M. R., a. 24, entrato in Clinica il 5 luglio 1938 in 7ª g. di malattia. Stato soporoso, lingua patinosa con margini arrossati, addome lievemente dolente, milza all'arco.

Emocultura: posit. per il b. di Eberth.

Sierodiagnosi: posit. 1 : 25 per tifo, negat. per parat. A e B, brucellosi.

Vaccinato, la prima volta, in 9ª g. di malattia (0,50 endov.), la seconda volta in 11ª g. (0,60 endov.), la terza volta in 13ª g. (0,60 endov.), la quarta volta in 16ª g. (0,75 endov.), la quinta volta in 20ª g. (1 cc. endomuscolare), la sesta volta in 24ª g. (1 cc. endomuscolare). Defervescenza definitiva per lisi in 23ª giornata con guarigione. I prelievi furono eseguiti durante la terza vaccinazione.

Prelievi	Glicemia	Cloruremia	Colesterinemia
Ante-vacc.	0,68	5,11	1,04
Brivido	0,60	5,00	0,98
Acme	0,68	5,15	1,05
Remittenza	0,82	5,50	1,10

Cognome e Nome	Giorno di malattia	Numero di vaccinazione	Glicemia	Cloruremia	Colesterinemia
Caso I. S. G.	12ª	1ª	A. V. 1.21	5.80	0.98
			B. 1.07	5.84	1.30
			A. 1.07	5.89	0.82
			D. 1.28	6.01	0.99
			C. 1.04	6.24	2.18
Caso II. C. U.	4ª	1ª	A. V. 0.67	5.67	0.70
			B. 0.60	5.40	1.28
			A. 1.39	5.52	0.72
			D. 1 14	5.65	0.80
			C. 0.70	5.60	2.24
Caso III. B. Q.	19ª	1ª	A. V. 0.80	5 80	0.80
			B. 0.62	5.42	1.20
			A. 1.04	5.60	0.74
			D. 1.12	5.68	0.84
Caso IV. M. V.	15ª	1ª	A. V. 0.70	5.60	0.78
			B. 0.68	5.38	1.20
			A. 1.04	5.50	0.68
			D. 1.16	5.70	0.94
			C. 0.65	5.59	2.50
Caso V. R. C.	15ª	1ª	A. V. 0.71	5.00	1.04
			B. 0.65	5 04	0.78
			A. 0.81	5.19	0.83
			D. 0.88	5.25	1.25
Caso VI. R. A.	10ª	1ª	A. V. 0.64	5.04	0.80
			B. 0.63	5.10	0.77
			A. 1 03	5.18	0.68
			D. 0.92	5.22	0.86
Caso VII. R. S.	12ª	1ª	A. V. 0.85	5.16	0.75
			B. —	—	—
			A. 0.62	5.40	0.60
			D. 1.00	5.45	0.98
			C. 0.68	5.62	1.63
Caso VIII. D. C. Q	8ª	1ª	A. V. 0.68	4.86	0.48
			B. —	—	—
			A. 0.75	4.92	0.46
			R. 1.10	4.91	0.50
Caso IX- L. T.	8ª	1ª	A. V. 0.68	4.84	0.52
			B. —	—	—
			A. 0.76	4.96	0.48
			R. 1.04	4.93	0.48
Caso X. G. G.	15ª	1ª	A. V. 0.68	5.22	—
			B. 0.64	5.24	—
			A. 0.78	5.32	—
			R. 0.82	5.51	—
Caso XI. A. J.	70ª	1ª	A. V 1.00	4.96	1.14
			B. 0.75	5.01	1.07
			A. 1.00	5.17	1.09
			R. 1.10	5 10	1.25

Cognome e Nome	Giorno di malattia	Numero di vaccinazione	Glicemia		Cloruremia	Colesterinemia
Caso XII. C. C.	9ª	1ª	A. V.	0.85	5.39	0.90
			B.	0.85	5.21	1.24
			A.	1.00	5.44	0.80
			D.	1.10	5.49	0.98
Caso XIII B. G.	10ª	2ª	A. V.	0 75	5.50	0.84
			B.	0.70	5.32	1.20
			A.	0 98	5 55	0.78
			R.	1.04	5.78	0.94
			C.	0.71	5.69	2.00
Caso XIV. R. R.	10ª	2ª	A. V.	0.90	5.30	0.74
			B.	0.72	5.04	1.16
			A.	1.00	5 26	0.70
			R.	1.08	5.40	1.00
			C.	0.92	5.36	1.83
Caso XV. I. A.	9ª	2ª	A. V.	0.85	5.06	0.74
			B.	—	—	—
			A.	0.82	5.41	0.60
			R.	1.00	5.38	0.80
Caso XVI. M. A	11ª	2ª	A. V.	0.80	5.30	—
			B.	.070	5 32	—
			A.	1.08	5.42	—
			R.	0.94	5.55	—
Caso XVII. C. F.	11ª	1ª	A. V.	1.25	5.25	1.20
			B.	—	—	—
			A.	1 07	5.39	1.25
			R.	1.28	5.59	1.30
C. F.	14ª	2ª	A. V.	1.25	5.38	1.20
			B.	—	—	—
			A.	1.07	5.46	1.23
			R.	1.28	5.43	1.32
C. F.	23ª	3ª	A. V.	0.85	5.39	—
			B.	0.85	5.21	—
			A.	1.00	5.44	—
			R.	1.10	5 49	—
Caso XVIII. M. A.	8ª	3ª	A. V.	1.07	5.92	1.00
			B.	1.00	6.06	0.70
			A.	1.10	5.99	0.74
			D.	1.10	5.83	1.10
Caso XIX. M. R.	7ª	3ª	A. V.	0.68	5.11	1.04
			B.	0.60	5.00	0.98
			A.	0.68	5.15	1.05
			R.	0.82	5.50	1.10
Caos XX. F. M·	11ª	5ª	A. V.	0.68	5.70	1.92
			B.	—	—	—
			A	0.70	5.56	1.77
			R.	1.17	5.79	1.84

Casi normali.

	Glicemia	Cloruremia	Colesterinemia
F. D.	0.64	6.06	1.54
F. D. bis	0.66	6.14	1.54
F. D tris	0.65	6.17	1.54
V. R.	0.85	6.72	1.50
N. A.	0.71	5.91	1.40

Caso XX. — F. M., a. 15, entrata in Clinica il 1° luglio 1938 in 10ª g. di malattia. Condiz. gener. discrete, lingua arida. Roseola addominale. Milza a un dito dall'arco, molle.
Emocultura: posit. per il b. di Eberth.
Sierodiagnosi: posit. per tifo 1 : 100; negat. per parat. A e B., brucellosi.
Vaccinata, la prima volta, in 11ª g. di malattia (0,50 endov.), la seconda volta in 13ª g. (0,60 endov.), la terza volta in 15ª g. (0,60 endov.), la quarta volta in 18ª g. (0,80 endov.), la quinta volta in 20ª g. (0,60 endov.), la sesta volta in 23ª g. (0,60 endov.). Defervescenza definitiva per lisi in 24ª giornata. Guarigione. I prelievi furono eseguiti durante la quinta vaccinazione.

Prelievi	Glicemia	Cloruremia	Colesterinemia
Ante-vacc.	0,68	5,70	1,92
Brivido	—	—	—
Acme	0,70	5,56	1,77
Remittenza	1,17	5,79	1,84

Facendo la disamina dei singoli risultati troviamo:

1°) *in rapporto al comportamento del tasso glicemico*:

a) prima della terapia nessuna caratteristica modificazione dimostra il comportamento del glucosio ematico, essendo i valori iniziali ottenuti pressocchè nei limiti normali, salvo in due casi (1, 17) in cui si sono avuti valori superiori all'uno per mille. Uno di questi casi però (N. 17) riguarda un infermo affetto da tifo e tbc. a carattere evolutivo florido;

b) durante la reazione vaccinica, nel brivido si ha costantemente una assai modica diminuzione del tasso glicemico iniziale;

c) nell'acme si ha un quasi costante aumento che sorpassa abitualmente i valori iniziali, fuorchè nei casi NN. 1, 7, 15, 17, in cui si nota un valore pressocchè uguale o di poco diminuito in confronto ai valori iniziali;

d) nella defervescenza si ha un aumento costante dei valori rispetto a quelli iniziali, valori a volte superiori, a volte inferiori a quelli dell'acme;

e) nella convalescenza (dopo il sesto o decimo giorno di apiressia) il tasso glicemico ritorna di nuovo ai valori trovati nella fase prevaccinica.

2°) *in rapporto al comportamento del tasso cloruremico*:

a) prima dell'intervento terapeutico abitualmente esiste una diminuzione dei cloruri rispetto ai valori normali, specie nei casi N. 8 e 9 ad esito letale (è da tenere presente che in uno di questi casi l'infezione tifoidea era complicata da broncopolmonite dimostrata anche alla necroscopia);

b) durante la reazione vaccinica, nel brivido i cloruri subiscono quasi nella totalità dei casi una diminuzione, in limiti minimi;

c) nell'acme si ha un aumento (che in linea di massima porta i valori a cifra più alta di quelli iniziali, ma sempre inferiori ai valori medi dei casi normali;

d) nella defervescenza in genere l'aumento è un po' più evidente che nell'acme, ma parimenti sempre inferiore ai valori normali;

e) nella convalescenza i valori si mantengono in linea di massima un pochino più alti di quelli iniziali, ma sempre inferiori ai valori medi normali.

Tutte le variazioni trovate per i cloruri sono del resto assai minime.

3°) *in rapporto al comportamento del tasso colesterinemico*:

a) prima dell'intervento terapeutico costantemente esiste un notevole abbassamento del tasso colesterinemico, più marcato nei casi ad esito letale. Però non c'è proporzione, in linea di massima, tra tasso colesterinemico e durata della malattia, gravità della stessa e vaccinazioni precedenti;

b) all'inizio della reazione vaccinica (brivido) i valori colesterinici a volte aumentano notevolmente fino a quasi raggiungere i valori minimi normali (casi NN. 1, 2, 3, 4, 12, 13, 14), a volte subiscono una lieve diminuzione (casi NN. 5, 6, 11, 18);

c) all'acme si ha abitualmente una diminuzione tale da portare i valori al disotto di quelli iniziali;

d) alla defervescenza la colesterina aumenta in confronto ai valori iniziali, ma di poco;

e) nella convalescenza l'aumento è notevole fino a superare le cifre massime normali.

CONSIDERAZIONI.

Le nostre ricerche sul comportamento del *tasso glicemico* in infermi affetti da infezione tifoidea e sottoposti alla vaccinoterapia endovenosa mediante i vaccini lisizzati, concordano in tutti i punti coi risultati che Barberi, Bando, Giuffrè, hanno ottenuto, studiando lo stesso argomento nei bambini. Si può dire che la infezione tifoidea non incida sul tasso glicemico, e che le modiche, per quanto costanti variazioni, che si osservano durante la crisi vaccinica (modica diminuzione al brivido, aumento dell'acme, maggior aumento alla defervescenza) cessino con il cessare dell'azione del vaccino, perchè nella convalescenza i valori glicemici ritornano precisamente ai valori trovati inizialmente prima della crisi vaccinica.

Riguardo al comportamento della *cloruremia* osserviamo innanzi tutto una diminuzione del tasso cloruremico del siero di sangue dei tifosi. Durante la reazione vaccinica in linea di massima la diminuzione si accentua, ma di poco al brivido, si rialza all'acme fino a superare talvolta, sempre in proporzioni minime, i valori iniziali aumenta più marcatamente nella defervescenza, e nella convalescenza permangono i valori più alti di quelli iniziali, inferiori però ai valori normali. Le nostre ricerche confermano in linea di massima quelle di Miraglia, con la sola differenza che, mentre questo A. all'acme ha valori in più o in meno, noi riscontriamo un costante per quanto piccolo aumento.

Riguardo alla *colesterina* noi possiamo sintetizzare i nostri risultati, affermando innanzi tutto che l'infezione tifosa abbassa costantemente e notevolmente il tasso colesterinico in generale, ma più nei casi ad esito letale. La vaccinazione importa variazioni in senso contraddittorio nel brivido, diminuizione costante e notevole all'acme, cui segue nella defervescenza un aumento nei confronti dei valori iniziali, ma di solito inferiore ai valori mi-

nimi normali. Nella convalescenza il tasso colesterinemico aumenta notevolmente fino a superare talvolta i valori normali.

Anche queste ricerche concordano con quelle di Traina che ci precedette nello studio dell'argomento, studiando però soltanto alcuni momenti della variazione vaccinica (il brivido e la defervescenza).

Le variazioni singole dei tre componenti messi tra loro in rapporto, ci portano alle seguenti osservazioni:

a) la infezione tifoide, se incide sul comportamento della colesterina e in parte dei cloruri del siero di sangue nel senso di un notevole abbassamento della prima e di una diminuzione dei secondi, non apporta modificazioni del tasso glicemico;

b) al brivido, che segue la vaccinazione, il tasso glicemico e cloruremico diminuiscono costantemente, mentre valori incostanti dimostra il tasso colesterinemico;

c) all'acme, mentre aumenta il tasso glicemico e cloruremico, diminuisce il tasso colesterinemico;

d) alla defervescenza tutti i valori (glicemia, cloruremia, colesterinemia) aumentano;

e) nella convalescenza, mentre la glicemia e la cloruremia ritornano ai valori iniziali, il tasso colesterinemico aumenta notevolmente.

Conclusioni.

Le ricerche da noi compiute e i risultati ottenuti, riguardanti soltanto una parte dei componenti chimici del sangue, non portano per se stessi un valido contributo al chiarimento del meccanismo d'azione della terapia vaccinica; mettono però in evidenza notevoli variazioni nell'equilibrio chimico del sangue, variazioni che, messe in rapporto ad altri fenomeni nel campo delle componenti proteiche e fisico-chimiche, su cui si stanno conducendo altre indagini, potranno forse assumere maggior valore.

RIASSUNTO.

L'A., studiando il comportamento del glucosio, dei cloruri, della colesterina del siero di sangue di infermi affetti da infezione tifoide, prima durante e dopo la reazione vaccino-terapica, pur mettendo in evidenza notevoli variazioni di tali elementi, non può trarre conclusioni sulla parte che queste variazioni possono avere nel meccanismo di azione della vaccinoterapia, prima che non sia studiato il comportamento delle varie frazioni proteiche e dei fenomeni fisico-chimici.

Roma, settembre 1938.

BIBLIOGRAFIA.

ABDERHALDEN. Ferment. Forschung. Ig. 4, p. 230, 1921, Munch. med. Woch., 31-41, 1921.
ACHARD. La riforma medica, 1930. ACHARD-RIBOT-FEUVILLE. Comp. Rend. de la Soc. Biol., 1928.
ARESCU. Riforma medica, p. 601, 1922.
AURICCHIO e JEMMA. Ped., p. 777, 1921; Ped., p. 113, 1926.
BARBERI e BANDO. Ped., p. 169, 1927; Ped., p. 4, 1927.
BARBERI e DI MAGGIO. Ann. di cl. med. e med. sperim., p. 2, 1926.
BARBACE. Arch. F. Kinderhk., vol. 70, 1922.
BLUM. Ann. de Méd., 1929.

BRIUKMAN. Biochem. Zeit., vol. 124, 1921.
BURKER. Münch. med. Wochens., f. 16, 1922.
CARONIA. Ped., p. 460, 1921.
CORDIER, CHAIX e BENFIQUE. Soc. méd. des Hôpitaux de Lyon, 1925.
CORICA. Ped., 1917.
COSPRI, ELIASBERG e FIEGEL. Klin. Woch., p. 250, 1923.
DI CRISTINA. Pediatria, 1926.
DI MACCO. Ann. di cl. med. e med. sp., p. 69, 1925.
DI MACCO e FAZIO. Riv. di Patol. sper., N. 1, 1926.
FALKENHEIM e KRUSE. Zs. chr. f. Kinder., vol. 41, p. 726, 1926.
FRANKEL E. Zeit. Krankheitsforschung, p. 211, 1926.
FIYMAKI. Arck. exper. path. u. Pharm., vol. 103, p. 178, 1924.
GELERA. Riforma Medica, p. 865, 1923.
GERBASI. Ped., p. 857, 1927.
GATTO. Pediatria, 1930.
GYORGY, KAPPES e KRUSE. Zschr. f. Kinderh., vol. 41, p. 700, 1926.
GIUFFRÈ. Pediatria, p. 980, 1927; Pediatria, f. 8, 1924.
GIUFFRÈ e SCONSO. Pediatria, f. 3. p. 127, 1927.
HIRSCH e WILLIAMS. Journ. of inf. dis., pag. 263, marzo 1922.
HILLE. Montschr., für Kinderh., vol. 28, pag. 137, 1924.
HÜBER e MUND. Klin. Woch., f. 49, 1920.
LA GRUTTA. Rivista di Patologia sperimentale, vol. I, 1926.
LE HELLO. Presse méd., p. 152, 1918.
LOHR W. e LOHR H. Zeitschr. f. d. Ges. exper. Med., vol. 29, p. 139, 1922.
LUSTIG e A. LANGER. Biochem. Zeitschr., 242-320, 1931.
MICHAELIS. Deut. med. Woch., n. 8, 1922.
MOLDOVAN, ZOLOG e TIRICA. C. R. de la Soc. de Biol., vol. 88, 1937.
MONDINI. Pediatria, 1930.
MIRAGLIA. Ibid., p. 511, 1929.
MELODIA. Ibid., p. 170, 1933.
PICAZIO. Folia Medica, vol. IX, p. 561, 1923.
PALSBERG. Compt. rend. de la Soc. de Biolog., 84, 1921.
PREBII. Pediatria, p. 862, 1930.
RONCHI. Ibid., 1924.
RONDONI. *Elementi di biochimica*, pagg. 465, 467, 455, 460.
ROSEMBERG e ADELSBERG. Zeitschr. f. Immunforsch. orig., v. 37, 1922.
SCIPLINO e LA GRUTTA. Riv. di Pat. sper., vol. I, 1926.
SPOLVERINI. Pediatria, p. 289, 1921.
STAUB. Zeitschr. f. Klin. Med., pp. 93, 94.
THOMAS. *Manuel de Biochimie.*
TRAUB e Arch. f. des ges. Phys., vol. 104, p. 541, 1904.
WEICHSEL. Deut. med. Woch., vol. 49, p. 1416, 1923
VAN SLYKE. Journ of Biol. Chim., p. 23-28, 1922.
WITTKOUER. Zeitschr. f. des ges. Med., vol. 34, pag. 108, 1923.
KINDERH. Vol. 41, p. 726, 1926.
KOPAZEWISCHI. *Pharmacodinamie des colloïdes*. Ed. Doin, Paris, 1925.
KUNZ e LA BARRE. C. R. de la Soc. de Biol.

Roma, 1939 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier. C. FRUGONI, dir. - A. Pozzi, resp.

Anno XLVI Roma, 1° Agosto 1939 - XVII Num. 8

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

PREZZI D'ABBONAMENTO ANNUO AL « POLICLINICO » PER IL 1939

Singoli:	Italia	Estero	Cumulativi:	Italia	Estero
(1) ALLA SOLA SEZIONE PRATICA (settimanale)	L. 70 —	L. 115	(2) ALLE DUE SEZIONI (pratica e medica) . .	L. 110	L. 165
(1-a) ALLA SOLA SEZIONE MEDICA (mensile) . .	L. 55 —	L. 65	(3) ALLE DUE SEZIONI (pratica e chirurgica)	L. 110	L. 165
(1-b) ALLA SOLA SEZIONE CHIRURGICA (mensile)	L. 55 —	L. 65	(4) ALLE TRE SEZIONI (prat., med. e chirur.)	L. 140	L. 195

Un numero separato della SEZIONE MEDICA o della CHIRURGICA L 6; della PRATICA L. 4,00

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI SEMEIOTICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal Prof. A. SIGNORELLI

Tireosclerosi salicilica.(1)

(Sperimentazione e documentazione istologica).

R. GOSIO, aiuto - NICOSIA S., interno.

Da molto tempo si era pensato a ridurre lo stato ipertrofico e disfunzionale della tiroide per mezzo di inoculazioni intraparenchimali di sostanze ad azione sclerosante.

Dapprima in ordine cronologico risulterebbe impiegata una soluzione di percloruro di ferro (Erichsen, Alquie, Thomas e Luton), ma, subito dopo, l'attenzione si fermò sullo iodio. Lo introdussero tra i primi nello spessore dei lobi tiroidei: Luton, Bertin, Cosselin, Lévêque, Lücke, Sködberg, Brunet, Terrilon e Sébileau, Lennox, Bennet, Morel, Mackenzie, Verneuil, Billroth, Kocher e molti altri sempre con favorevoli risultati terapeutici. In seguito la comune tintura alcoolica di iodio fu variamente modificata: diluita, addizionata a ioduro di potassio (Durante, Alessandri, Leotta), a olio di oliva, ad etere, a glicerina e acido fenico (Sheeham, Pende); fu sperimentato con successo iodoformio in sospensione oleosa (Mosetig, Moorhof) in etere (Boechat), ecc. Alcuni proposero l'acido osmico, l'acido cromico, il permanganato di potassio, tutte sostanze che esercitano un'azione « caustica », « fissatrice » in vivo di aliquote parenchimali più o meno estese, azione relativa, oltre che alle caratteristiche intrinseche del farmaco, alla concentrazione in cui esso viene inoculato. L'ergotina (W. Peper e Coghill), l'arsenico (Gramach) e la stricnina, le acque salsoiodiche (Parona) e perfino l'acqua bollente (Miles, Porter) completano la serie dei metodi proposti.

(1) *Pervenuto in redazione il 3 gennaio 1939.*

Ma un posto speciale merita l'alcool che inoculato dapprima, come si è accennato, con lo iodio, addizionato poi a cloruro di zinco (Bournier e Le Fort), a tintura di iodio e glicerina fenicata (Pende) è stato da molti adoperato in maniera autonoma per la terapia del gozzo esoftalmico. Lo Schwalbe e lo Stoerch in Germania ne furono molto soddisfatti e allora il metodo si diffuse ulteriormente con esito favorevole (Pitres, Romani, Coller e Barker, ecc.) fino a che più recentemente, con un più esteso corredo di fatti, Daniel raccomanda alla medicina pratica come elettiva, innocua e radicale la alcoolizzazione intratiroidea degli stati basedowiani.

In conclusione però non ostante che le fonti di successo siano state molteplici, si può dire che queste tecniche non sono di uso corrente ed hanno quasi totalmente soggiaciuto, a seconda dei casi, all'atto chirurgico radicale o alla roentgenterapia. Tanto più che si citano nella letteratura incidenti gravi in corso di trattamento chimico intratiroideo e quindi non si è concordi circa l'innocuità assoluta del metodo.

Eppure chiunque si prospetti la questione e si trovi di fronte a fatti sperimentali quali sono oggetto del presente lavoro, concluderebbe volentieri per la applicazione di una terapia riducente del gozzo tossico per mezzo della *irritazione diretta primaria tiroidea* e conseguente diffusa *sclerosi parenchimale*, specie quando possediamo sostanze quali il salicilato di sodio, — inaugurato come è noto dal Sicard per la sclerosi delle varici — che, come dimostreremo, realizza tale intento a traverso un'azione lenta, progressiva, innocua. Tanto più convincente si dimostra la constatazione che il tessuto tiroideo risulta sensibilissimo e diffusamente reattivo alla attività « irritante » del farmaco, mentre la glandola è circondata da una capsula resistente fibrosa che garantisce la limitazione dell'impregnazione parenchimale.

La condizione fondamentale da rispettarsi per l'applicazione di simili metodi è la sicura aggredibilità del corpo tiroide a traverso la cute, cioè una sufficente estrinsecazione del gozzo, affinchè non si possa « alla cieca » compromettere la delicata trama neurovasale periglandolare. D'altra parte non appare facile ridurre un tumore tiroideo troppo voluminoso suscitandovi un processo sclerosante che si protrae a lungo con successivi interventi e finirebbe per modificare di poco o solo deformare in parte il volume complessivo della glandola, con un risultato terapeutico che non vale l'indaginosità dell'applicazione e i risultati con essa conseguibili.

Questi gozzi voluminosi semplici e non « funzionali » hanno perduto la squisita diffusa sensibilità parenchimale all'irritazione e pel loro stesso volume e per l'assenza di sintomi di gravità si prestano d'elezione all'atto chirurgico radicale. Quindi appare di primo acchito che se tentativo terapeutico in tale senso si debba espletare, questo sia diretto al gozzo basedowiano il quale, pur essendo ormai entrato correntemente nel dominio radiologico e chirurgico, può presentare tali aspetti clinici e varie incognite terapeutiche che ne rendono il trattamento secondo tali direttive sempre, talora maggiormente, di delicata attuazione.

Queste dunque le basi cliniche e sperimentali che ancora, dopo circa cento anni di alternative, possono ricondurre a considerare favorevolmente i metodi « chimici » di distruzione tiroidea, specie se le tecniche si sono perfezionate e si è caduti su sostanze che appaiono più adatte a conseguire opportunamente e innocuamente una diffusa irritazione sclerosante del tessuto tiroideo.

Infatti le particolarità di azione delle singole sostanze hanno nel caso concreto una grande importanza; occorre che il processo istologico che gene-

rano non sia tumultuoso, fissante e necrosante, ma si svolga lentamente per quanto decisivo, che il coefficente di diffusione tissurale della sostanza sia elevato e che quindi la reattività tissurale sia contemporaneamente estesa, occorre inoltre che il processo non investa la capsula e quindi il tessuto contiguo periglandolare e infine che la sopportazione clinica del trattamento sia buona. A questi riguardi risponde a pieno il salicilato di sodio inoculato in quella concentrazione (30 %) che già fu prescelta dal Sicard per la fleboslerosi delle varici. Gosio aveva già osservato nel 1928-30 come si riuscisse per mezzo di questa soluzione irritante a ottenere la connettivazione subtotale della milza del cane quando la spugna splenica venga sufficentemente impregnata dal farmaco, il che si realizza con relative piccole quantità e con tecnica semplice. In capo a 40-60 giorni la milza, trattata abbondantemente ma una sola volta, risultava ridotta ad un vero moncone retratto il cui valore funzionale poteva istologicamente considerarsi assai menomato. Tale *splenosclerosi salicilica* che si ordisce gradatamente a traverso la irritazione parenchimale con modalità istologiche precisamente controllate (Dionisi) servì, allora per indagare sotto un nuovo punto di vista sperimentale i complessi rapporti spleno-midollari, dando luogo a qualche osservazione peculiare inerente la complessa funzionalità della milza, ma non potè essere presa in considerazione di per se stessa, — sebbene sopportata in tutti i casi senza inconvenienti e senza ripercussioni istologiche definitive e patenti negli organi correlativi — come mezzo di cancellare la funzionalità patologica della milza in alcune peculiari sindromi morbose (es. ittero emolitico) chè del resto si servono già elettivamente di trattamenti chirurgici radicali.

Ma nel caso della tiroide le direttive sembrano più giustificate da precedenti tentativi fruttuosi eseguiti con altre sostanze che però impegnano in un lungo trattamento e sulle quali le direttive secondo cui si ordisce la connettivazione salicilica apparivano essere d'elezione.

Quale il campo sperimentale che è stato espletato per preparare e giustificare il trasporto del metodo nella patologia umana tiroidea e cosa dimostra il controllo istologico in corso di tireosclerosi?

Le ricerche sono state compiute sopra quattordici cani di media taglia e di età giovane. Degli animali otto sono stati trattati con una soluzione di salicilato di sodio al 30 %, due con alcool a 96%, due con acido acetico diluito, due con soluzione fisiologica. Gli animali sono stati studiati da Nicosia dal punto di vista ematologico (cromocitometria e morfocitometria) indi sacrificati a varia distanza dal trattamento.

Nel cane a tiroide di volume normale occorse di preparare la regione tiroidea; in anestesia generale s'è praticato un taglio mediano nella regione anteriore del collo. Incise le parti molli e tegumentali, scollato longitudinalmente il piano muscolare per mezzo di una sonda si mette allo scoperto la trachea ai lati della quale si procede alla ricerca dei due lobi della tiroide. Con ago sottile si inietta il liquido; l'ago viene immerso in pieno parenchima tiroideo, secondo il maggior asse della ghiandola. Ritirando poi lentamente l'ago si inocula il liquido che viene ad avere una diffusione eccentrica che si irradia dall'asse longitudinale tiroideo. L'iniezione fatta lentamente permette che il liquido abbia ad espandersi ed irrorare il tessuto uniformemente. La quantità di liquido (soluzione salicilica al 30 %, alcool al 95 %, acido acetico al 40 %) iniettata non ha superato 2-4 cc. per lobo. Durante l'iniezione di salicilato di sodio e di soluzione fisiologica si può constatare la rapida diffusione della sostanza che dal parenchima affiora uniformemente sotto la capsula determinando una marezzatura di colorito pallido, con piccole chiazze cianotiche. Per quanto riguarda il tempo di emorragia da foro di iniezione, devesi segnalare che è brevissimo per il salicilato, mentre per l'alcool si dovè ricorrere per qualche minuto alla compressione con tampone per arrestare il sanguinamento. Forse questo fatto può anche essere messo in rapporto con le proprietà eminentemente vasodilatatrici possedute dall'alcool. Terminato di iniettare il liquido si osserva che il lobo tiroideo prende un volume maggiore del nor-

male, assume forma più ovale con accorciamento del diametro longitudinale ed ingrandimento marcato del diametro trasversale. Si procede poi alla sutura per strati.

Tutti i cani sono sopravissuti, ma mentre il trattamento salicilico è riuscito perfettamente sopportato, segni generici di sofferenza si ebbero invece nei cani diversamente trattati. Per seguire progressivamente l'evoluzione delle modificazioni istologiche indotte nella tiroide gli animali furono sacrificati in serie a tempo opportuno. I preparati istologici le cui caratteristiche principali sono rappresentate nelle microfotografie annesse al lavoro, documentano a pieno le fasi della reazione tissurale che conduce alla *tireo sclerosi atrofica.*

Abbiamo accennato all'alto coefficente di diffusibilità del salicilato di sodio nel tessuto inoculato, atto a comunicare lo stato irritativo tissurale in una ampia zona del tessuto tiroideo rispetto al punto inoculato. Ciò riesce utile dapprima perchè limita enormemente il numero degli interventi necessari ad indurre la connettivazione subtotale della tiroide e anche perchè non converrebbe pungere in varie direzioni o iniettare introducendo o sfilando l'ago dalla ghiandola col pericolo di diffondere il processo ai tessuti circostanti e indurre quelle compromissioni vasali e nervose così temute da alcuni AA. che hanno sperimentato con altri farmaci.

La diffusa sensibilità reattiva del tessuto tiroideo consente che sia molto limitato il numero delle inoculazioni utili; una sola iniezione di una sufficente quantità di salicilato di sodio al 30 % porta nella tiroide del cane alla esclusione di un vasto territorio parenchimale e al danneggiamento subtotale del lobo tiroideo, per cui è anche discutibile che il tessuto residuo possa ancora svolgere la sua funzione specifica.

Possiamo dichiarare che nel ciclo di 30-40 giorni circa, inoculando nella tiroide di un cane di media taglia (10-15 Kg. di peso) 2-3 cc. di salicilato di sodio al 30 % si ottiene la sclerosi diffusa del lobo iniettato; importantissimo particolare è che il trattamento rispetta integralmente la paratiroide a meno che questa non sia stata del pari iniettata. La capsula tiroidea non ha subìto aderenze importanti coi tessuti periferici, cosicchè persiste indefinitamente la individuabilità del lobo sclerosato il quale si può sempre estirpare senza difficoltà ridotto ad un ammasso fibroso; ciò significa che praticamente anche un eventuale intervento chirurgico ulteriormente indicato non risulta difficoltato, come accade invece con le iniezioni intratiroidee di alcool o a seguito di protratto insufficente trattamento radioterapico. Infatti anche sperimentalmente nei cani iniettati con alcool o con acido acetico, a parte la minor tollerabilità immediata del trattamento e la necessità di varie inoculazioni successive (nell'uomo da 10 a 20), si ottengono delle ganghe fibrose che imbrigliano alla periferia la ghiandola, interessano e danneggiano le paratiroidi e formano dei piastroni resistenti, il cui contenuto anatomico può essere pericoloso per l'integrità funzionale degli organi vasali e nervosi finitimi.

*
* *

Quali sono in sostanza le caratteristiche dell'*evoluzione istologica* del parenchima alterato per effetto del salicilato di sodio? I controlli microfotografici sono evidentissimi, assicurano circa la delimitazione del processo a livello capsulare, delle sue direttive graduali e del suo esito in tireosclerosi diffusa.

La capsula tiroidea e i setti capsulari sono concentricamente ispessiti e caratterizzati da più serie sovrapposte di fibroblasti stipati. Assistiamo del pari allo ispessimento in grossi tralci del tessuto interfollicolare, con infiltrazione di cellule rotonde, che confina con le cellule secernenti del follicolo e fra le quali ben presto serpeggiano dei fibroblasti, mentre gli otri-

coli che contengono ancora colloide si deformano in varia guisa (fig. 5): alcuni sono ridotti di volume (fig. 6-7), altri più rari sono turgidi di colloide come a scoppiare e raggiungono dimensioni 4-6 volte il normale (fig. 12-13). I vasi in primo tempo sono congesti di sangue e attorno alla sede di inoculazione si vedono piccole o più estese infiltrazioni emorragiche (fig. 4). Ben presto molti follicoli sono sopravvanzati da un tessuto giovane connettivale; si intravede ancora una specie di bordo limitante la loro cavità, spesso con fibrocellule concentricamente adattate (figure 7-12), ma le cavità otricolari residue non sono più circondate da cellule secernenti (fig. 6-9). Alcune di queste lacune follicolari hanno contorno policiclico (fig. 4), ciò che fa

1

2

3

4

FIG. 1. — 1) tiroide di aspetto normale; 2) fase irritativo-congestizia (fino a 16-20 g.); 3) fase connettivale ipertrofica di un lobo trattato (fino a 40 g. circa); 4) fase atroficosclerosa (dopo 60 giorni circa)

sospettare che siano risultanti dalla fusione di più spazi follicolari per assottigliamento e caduta dei setti intermedi. Altre impronte otricolari residue sono isolate qua e là (fig. 3); numerose, nel tessuto di neoformazione, contengono o meno colloide residuo (fig. 11); ma per vaste estensioni l'*atresia follicolare* è completa (fig. 3-7). È successivamente evidente la trasformazione precollagena o collagena del tessuto (fig. 8, 9 e 13) ed infine se la quantità del liquido iniettata è stata sufficiente, in capo a 30 giorni circa, la fibrosi non ha rispettato che piccoli distretti il cui valore funzionale è molto dubbio (fig. 3); nei follicoli superstiti la corona delle cellule secernenti è disgregata o queste sono ammassate ad un polo follicolare (fig. 5-10), il colloide in essi contenuto risulta scarso o mancante.

In tutti i controlli istologici le paratiroidi risultano esattamente reperi-

FIG. 2.

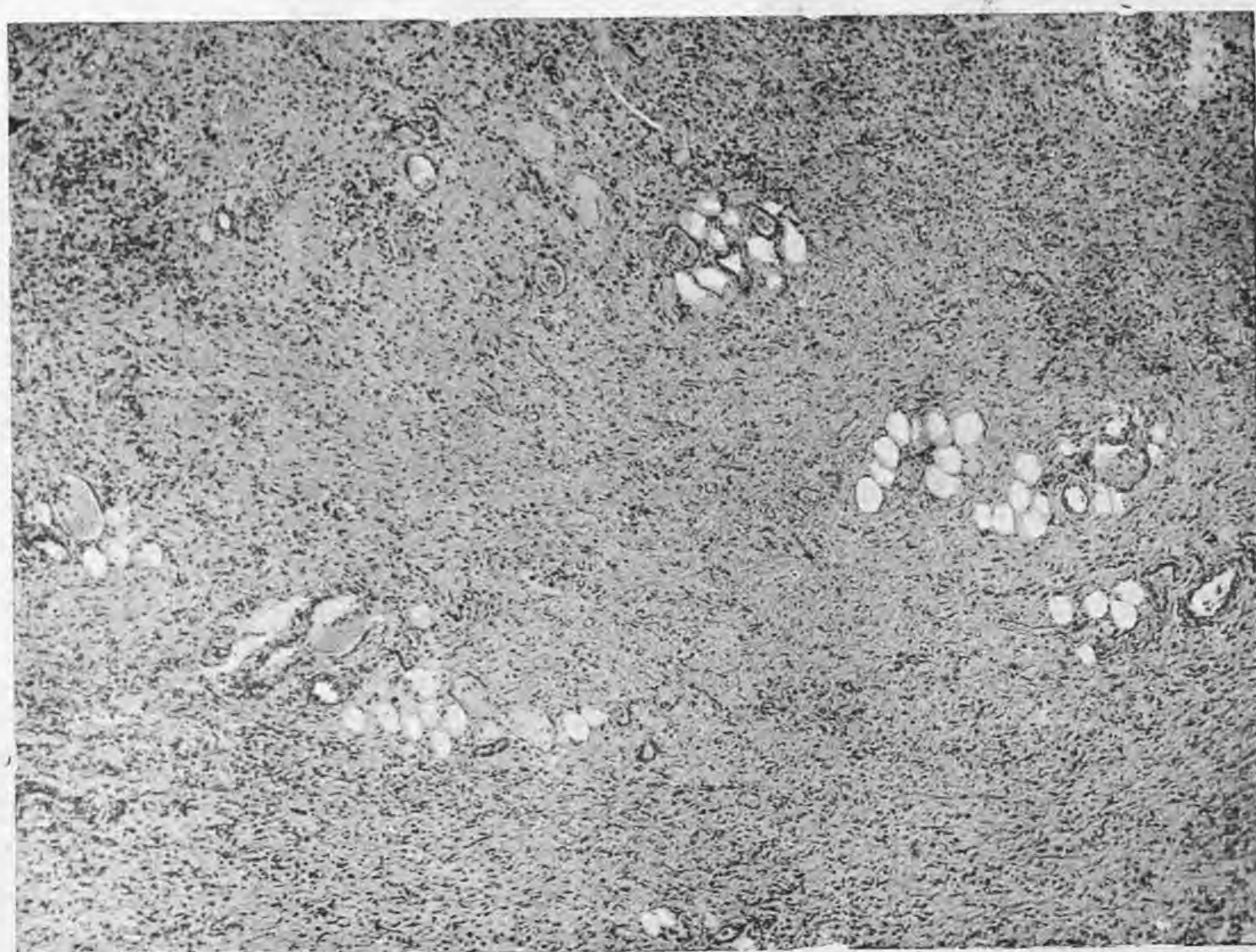



FIG. 3.

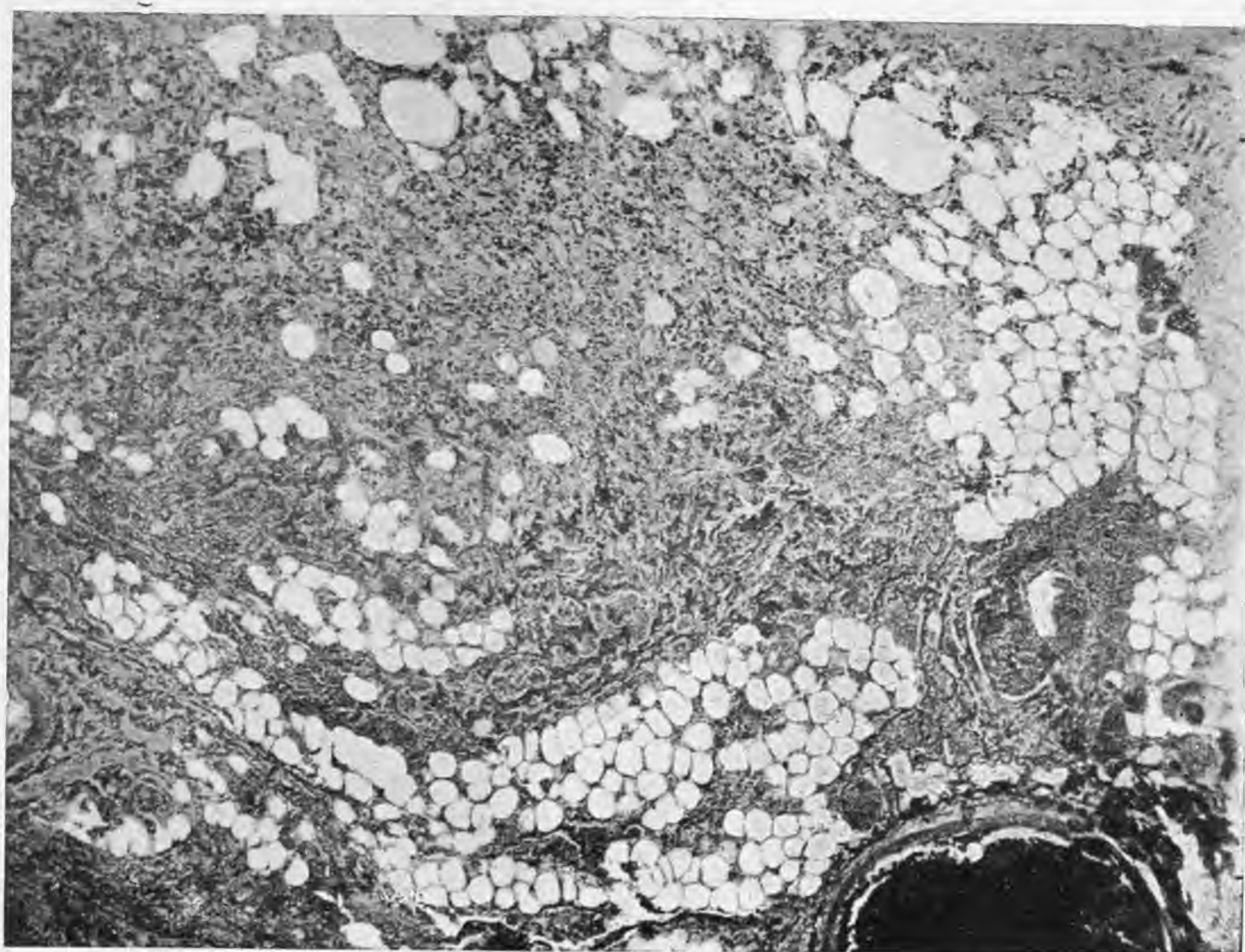



FIG. 4.

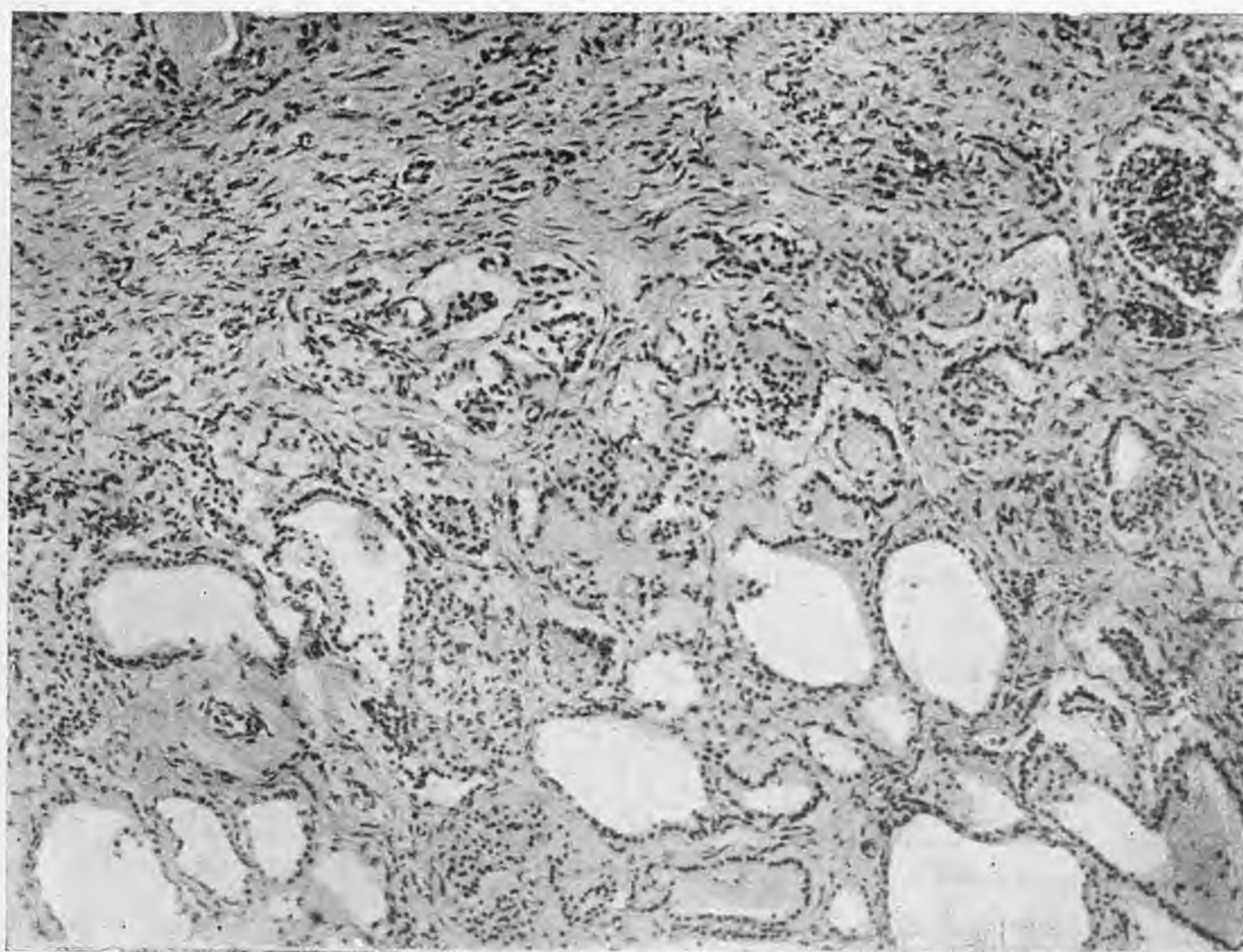



FIG. 5.

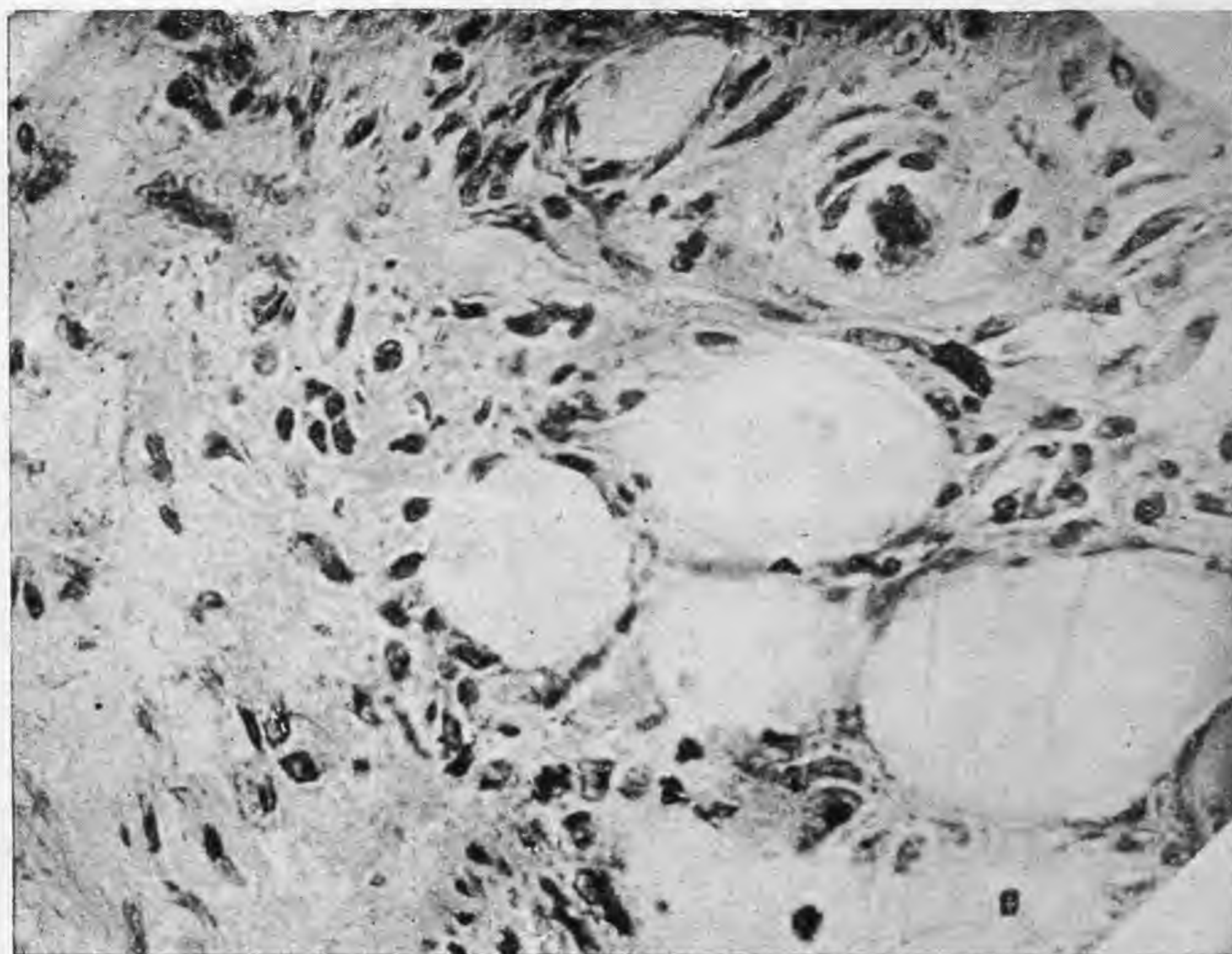



FIG. 6.

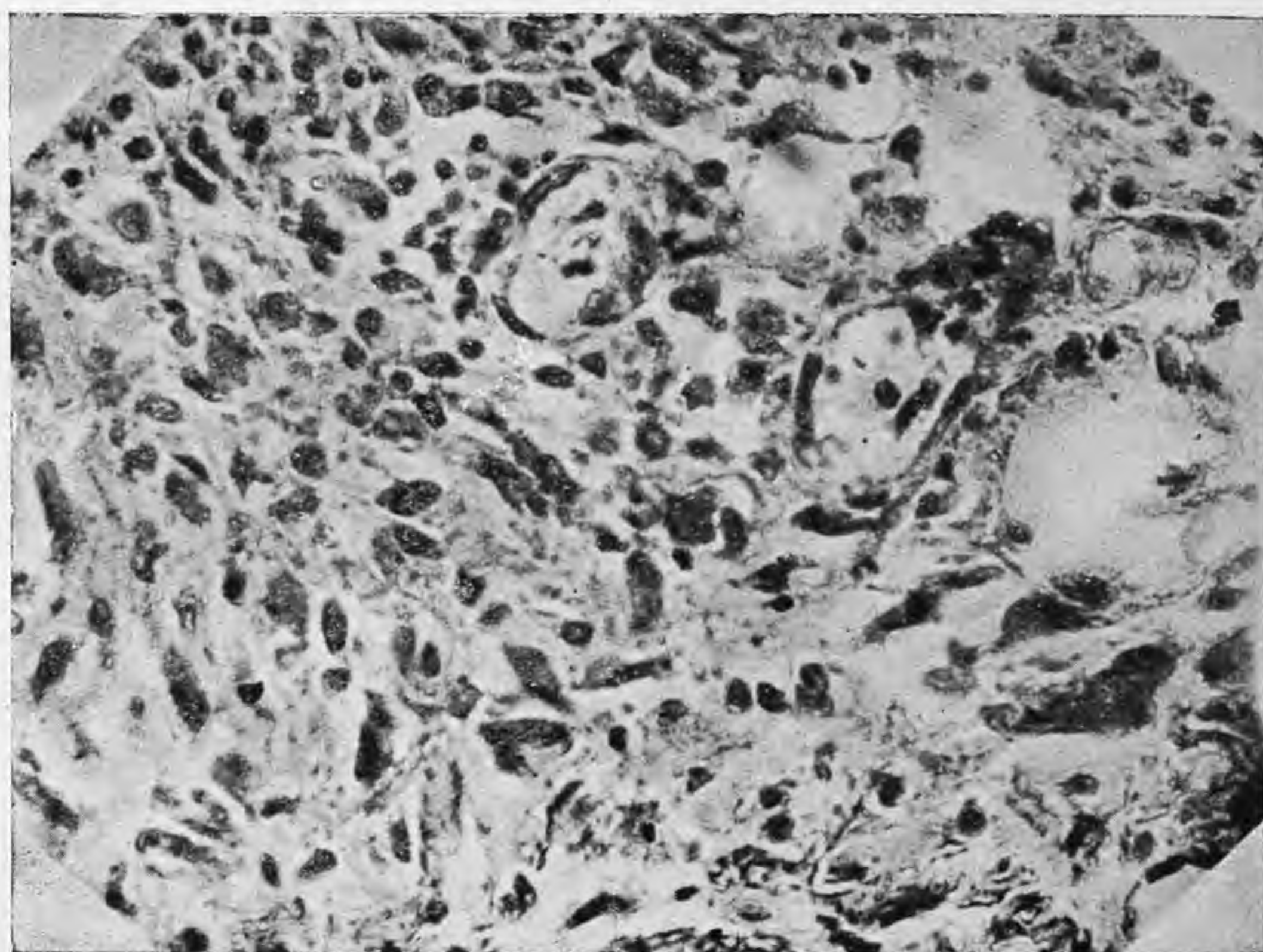



FIG. 7.

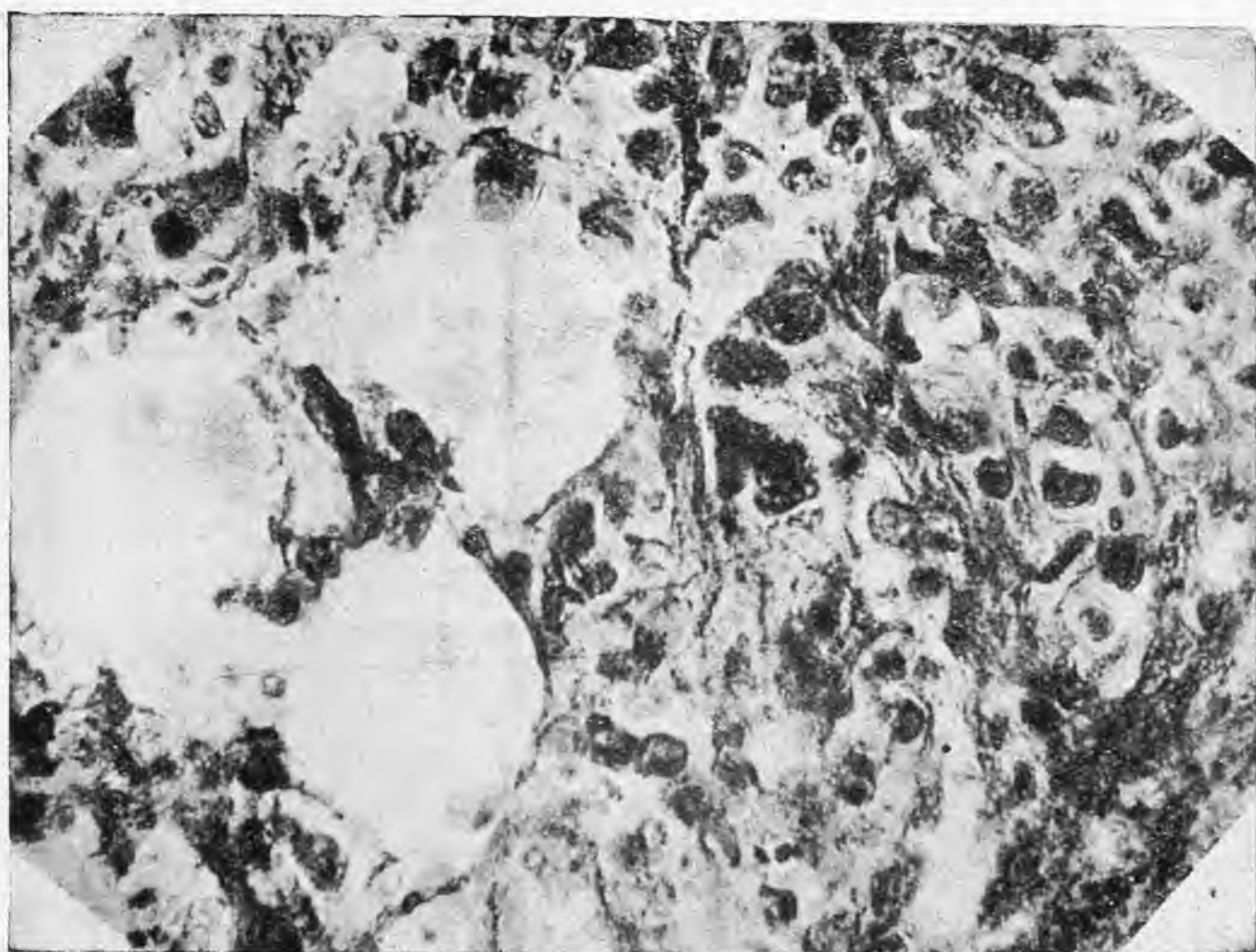



FIG. 8.

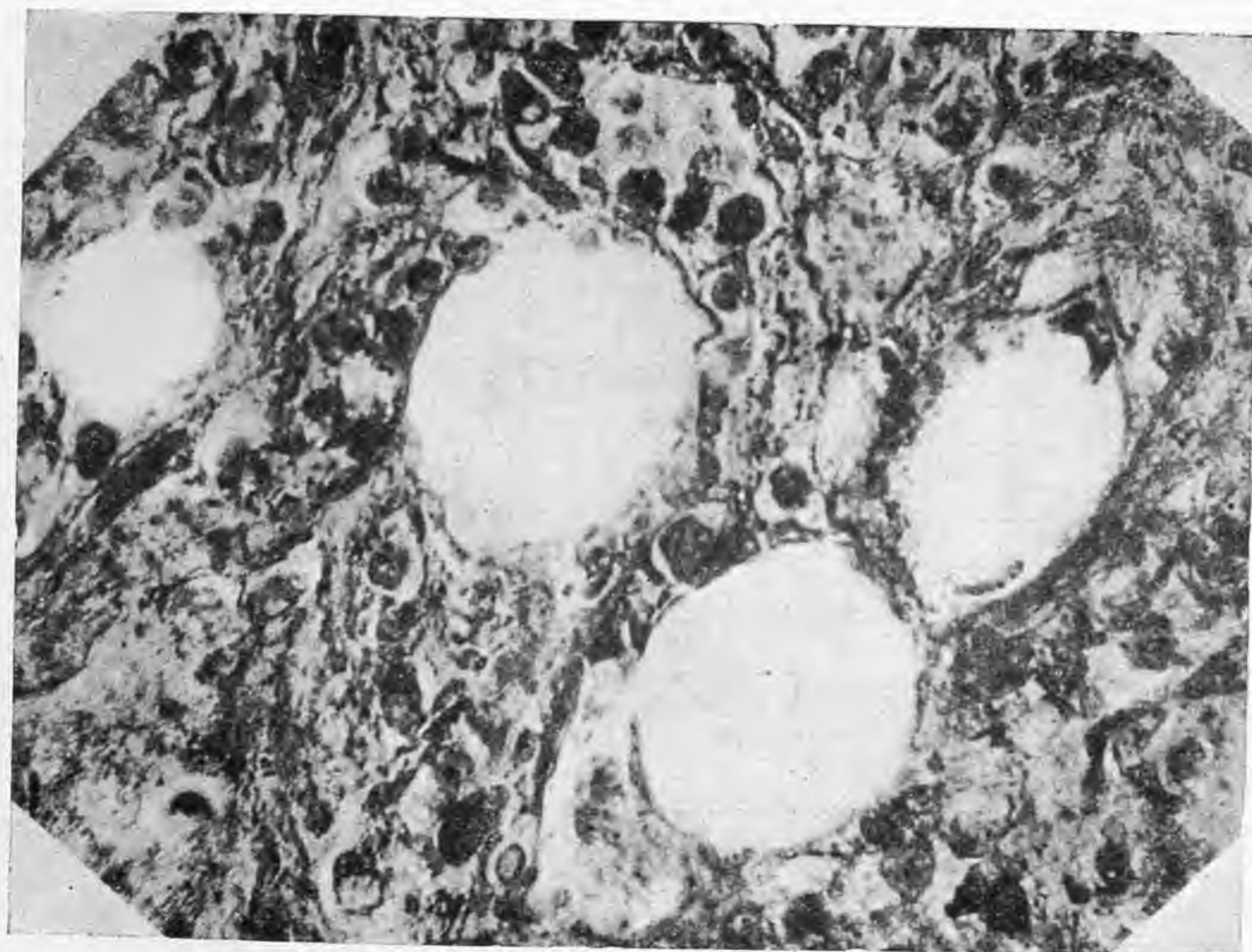



FIG. 9.

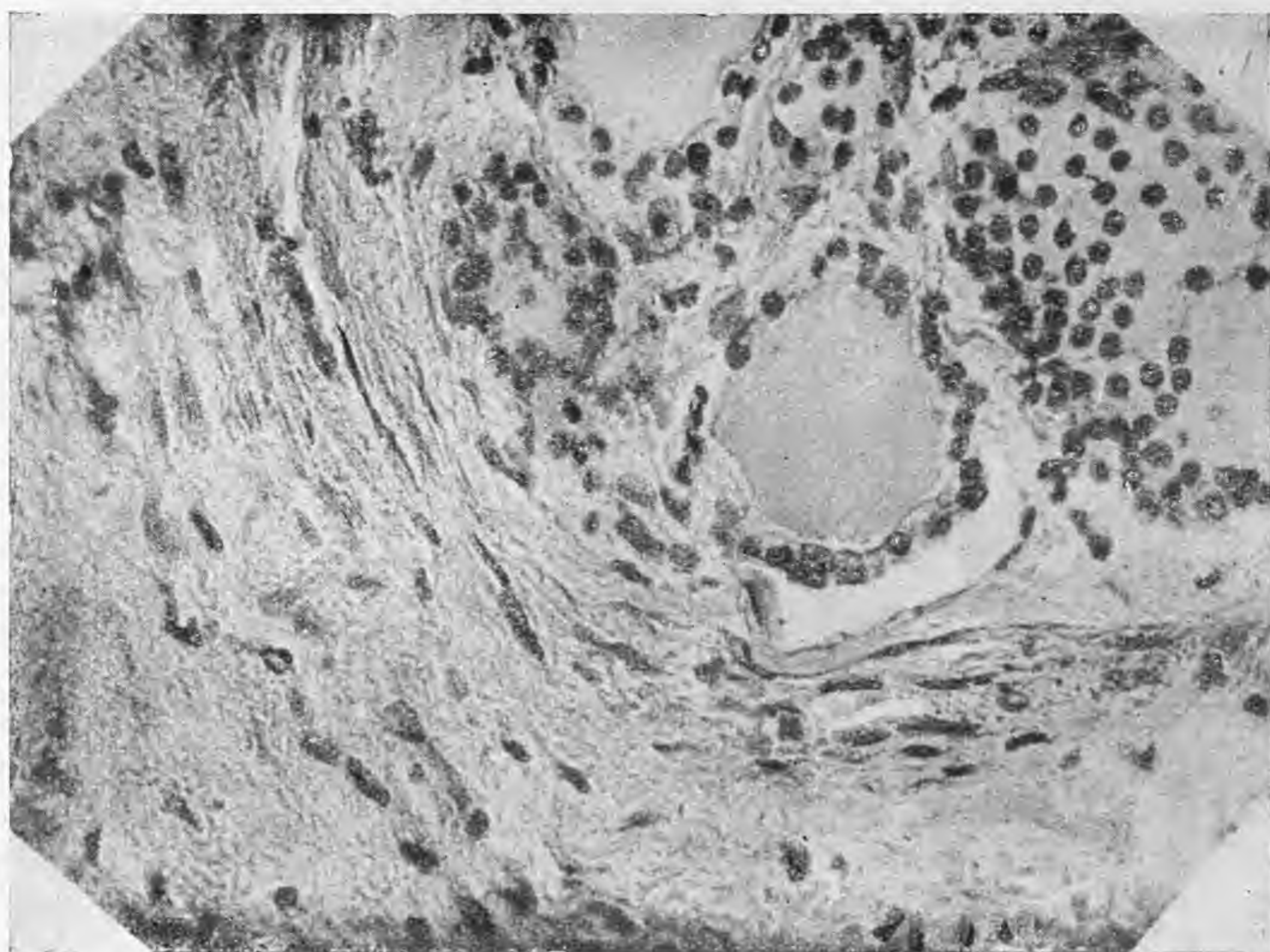



Fig. 10.

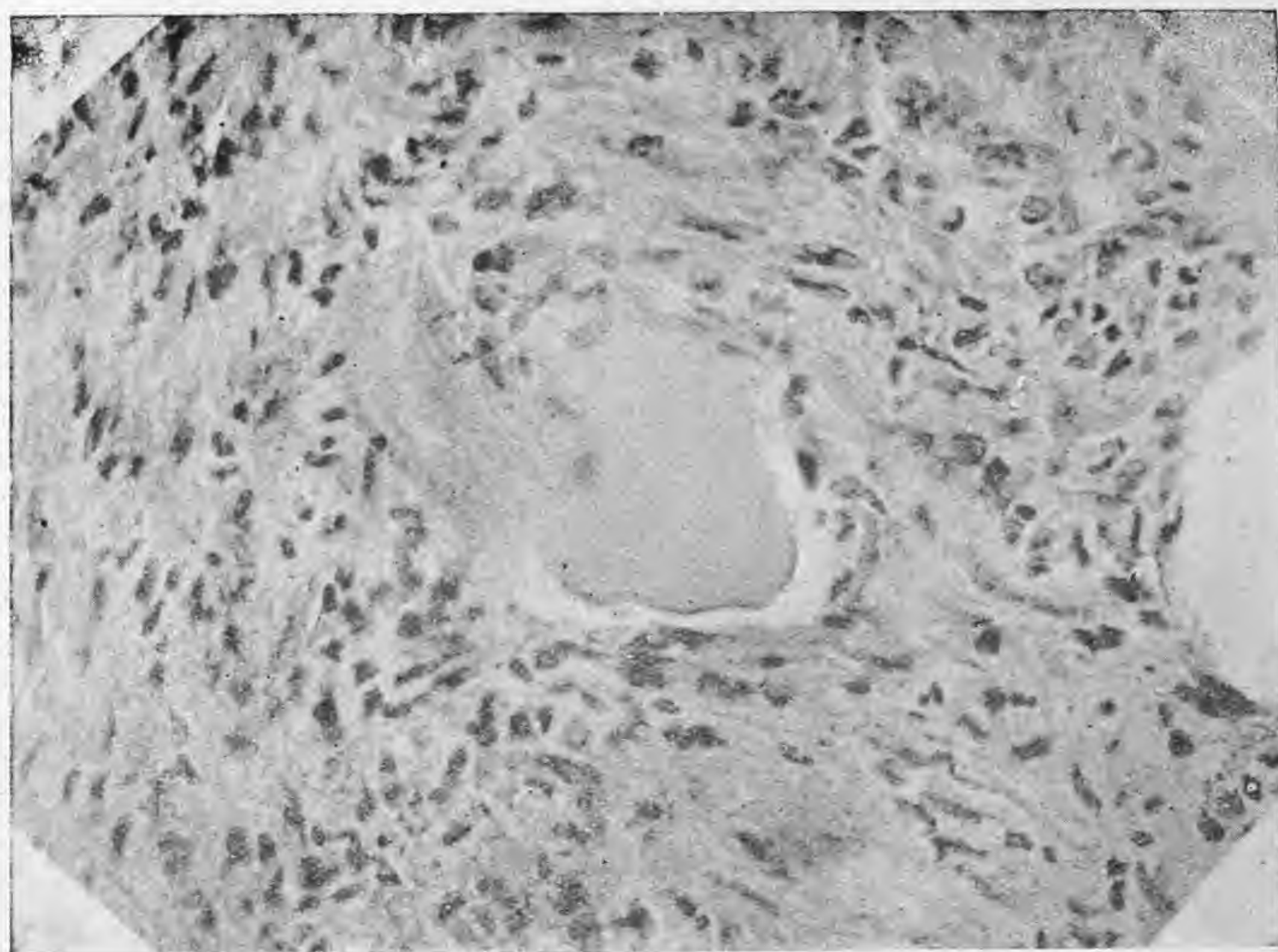



Fig. 11.

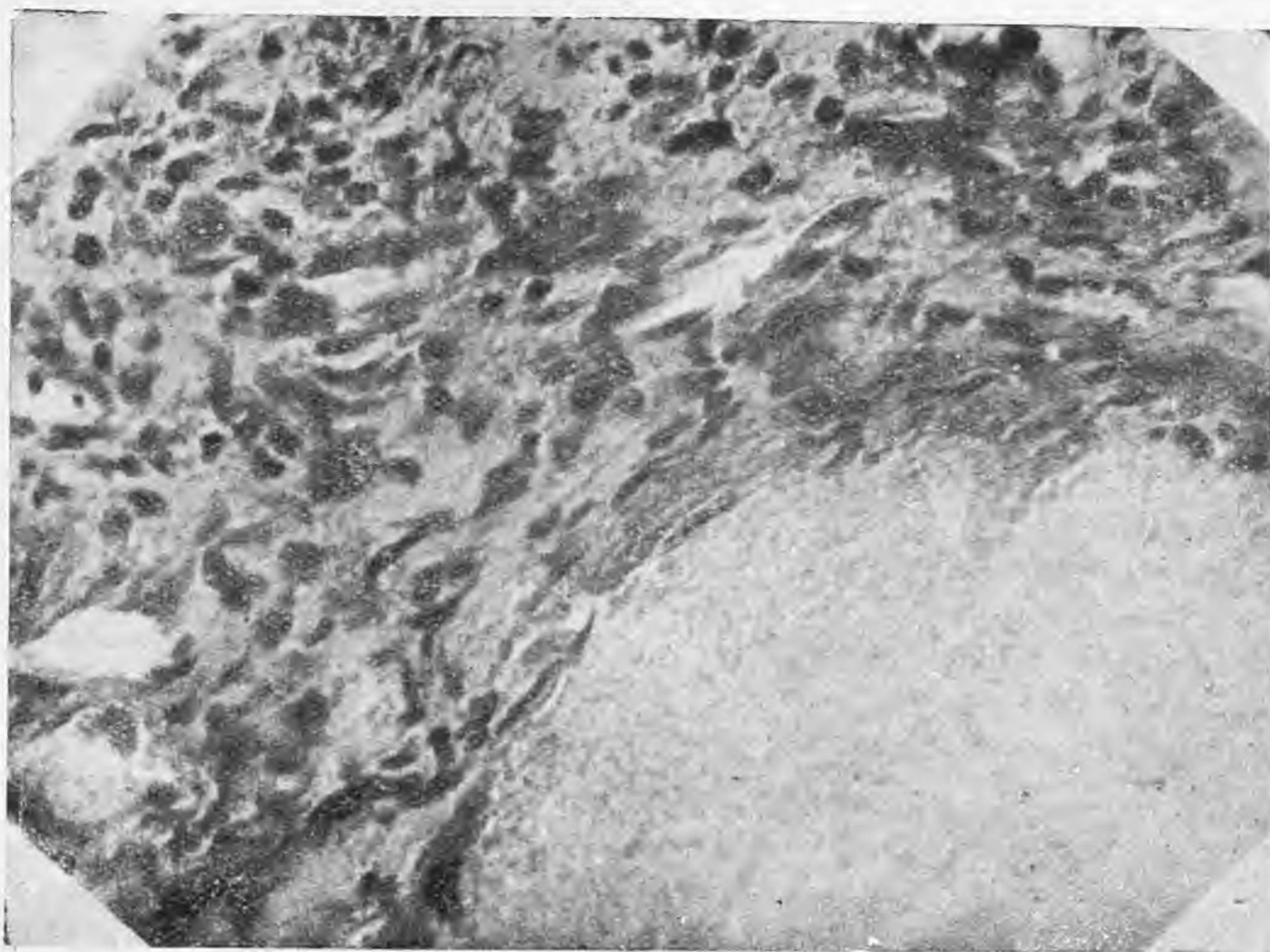



FIG. 12.

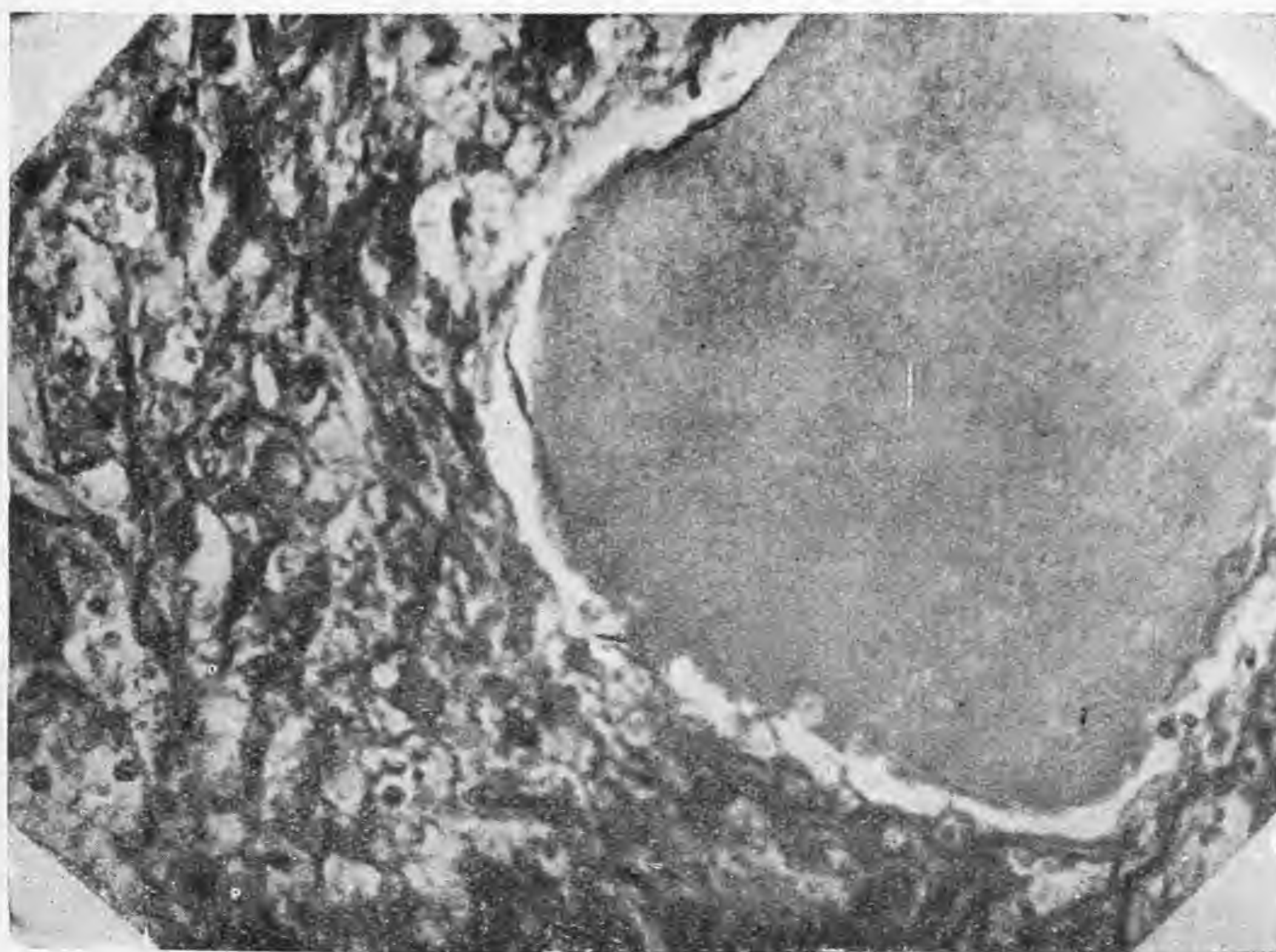



FIG. 13.

bili, di aspetto parenchimale normale, se si eccettua, per le quantità più forti di farmaco, un leggero ispessimento capsulare concentrico; al contrario in nessuno dei cani trattati con alcool o con acido acetico (ad eccezione del XIV°) risultò conservata l'individuabilità della paratiroide e in taluni addirittura irreperibile ogni traccia di tessuto ghiandolare.

Con più piccole quantità di salicilato, ove non giunge l'impregnazione irritante, residuano invece dei distretti a carattere pressocchè normale, dei nidi di otricoli, dei settori ghiandolari che sono delimitati da tralci capsulari ispessiti che si approfondano nell'interno del tessuto (fig. 1).

Queste le modificazioni istologiche che si svolgono rapidamente sotto stimolo salicilico (irritazione intraparenchimale di natura chimica) nella tiroide animale normale. Nel proporre il trasporto di questo metodismo sulla tiroide umana patologica, dopo i vantaggi che abbiamo elencati, ci troviamo naturalmente ancora di fronte alle incognite abituali che presiedono ogni qualvolta si passi dal campo sperimentale alla sua attuazione pratica in patologia umana.

Però, dopo quanto abbiamo esposto, non dobbiamo essere molto preoccupati in merito e neanche circa l'influenza delle peculiarità istologiche della tiroide malata sulle direttive e sugli esiti del trattamento, poichè in definitiva la connettivazione sotto stimolo irritativo chimico si può considerare una evoluzione abituale di tessuti a struttura assai disparata, normali e patologici.

Un esempio proprio in campo tiroideo lo abbiamo di già nell'uomo con l'impiego a scopo sclerosante di vari altri agenti chimici che precedono l'applicazione sperimentale del salicilato di sodio e un esito di riferimento ottenibile in altri distretti tissurali da parte di questo stesso farmaco, lo conosciamo per la *fleboscleròsi* elettiva che è capace di svolgere e per la *splenosclerosi* atrofica che con esso è stata sperimentalmente realizzata.

DETTAGLIO DI SPERIMENTAZIONE.

Cane I. (K. 15).

11 luglio 1938: Inoculazione intratiroidea: cc. 2,5 di salicilato di sodio al 30 % in ciascun lobo.

17 luglio 1938: All'esame macroscopico i due lobi tiroidei si presentano di colorito grigiastro con qualche zona di colorito roseo, di volume e grandezza aumentati. Il lobo S. ha una forma ovale schiacciata in senso antero-posteriore, il lobo D. presenta invece una forma rotondeggiante; la consistenza è notevolmente aumentata nei due lobi.

Cane II. (Kg. 25).

18 febbraio 1938: Inoculazione intratiroidea; cc. 2,5 di salicilato di sodio al 30 % in ciascun lobo.

5 marzo 1938: I due lobi tiroidei sono perfettamente individuati ed isolabili; si presentano di colorito grigiastro, grossi come una piccola mandorla di forma ovale, di consistenza dura, a superficie ondulata.

Cane III. (Kg. 14).

19 luglio 1938: Inoculazione intratiroidea: cc. 3 di salicilato di sodio al 30 % per ciascun lobo.

29 luglio 1938: I due lobi tiroidei si lussano con facilità dalla loggia tiroidea, sono della grossezza di una mandorla di colorito grigiastro e di consistenza aumentata. La superficie è ruvida, la capsula si presenta opacata, con qualche vaso iniettato.

Cane IV. (Kg. 10).

11 luglio 1938: Inoculazione intratiroidea: cc. 3 di salicilato di sodio a 30 % in un solo lobo.

16 agosto 1938: Il lobo iniettato si presenta duro, fibroso, ha la grandezza di una piccola mandorla schiacciata notevolmente nel diametro antero-posteriore. La superficie è ruvida, il colorito è grigiastro scuro, diffuso con qualche piccola zona nerastra lungo il mar-

gine laterale ed inferiore. L'altro lobo non iniettato presenta i caratteri macroscopici della tiroide normale.

CANE V. (Kg. 30).

18 febbraio 1938: Inoculazione endotiraidea: cc. 3,5 di salicilato di sodio al 30 % in ciascun lobo.

25 aprile 1938: I lobi tiroidei sono relativamente piccoli, biancastri, di consistenza dura.

CANE VI. (Kg. 17).

20 luglio 1938: Inoculazione endotiroidea: cc. 4 di salicilato al 30 % in ciascun lobo.

16 agosto 1938: Ciascun lobo si presenta atrofico, duro, grigiastro, a forma di piccola losanga, con gli apici aderenti ai tessuti circostanti, ma è sempre facilmente e completamente asportabile.

CANE VII. (Kg. 13.500).

7 luglio 1938: Inoculazione intratiroidea: cc. 1,5 di salicilato di sodio al 30 % per ciascun lobo.

25 settembre 1938: I lobi tiroidei, ben isolabili, sono di consistenza duro-elastica, di colore marmorizzato grigio-biancastro con piccole depressioni parietali.

CANE VIII. (Kg. 16).

19 luglio 1938: Inoculazione intratiroidea: cc. 3 di salicilato al 30 % in un solo lobo.

25 agosto 1938: Il lobo iniettato appare rotondeggiante, liscio, duro, alquanto più voluminoso del lobo risparmiato.

CANE IX. (Kg. 14.500).

28 luglio 1938: Inoculazione intratiroidea: cc. 3 di alcool al 95 % per ciascun lobo.

14 agosto 1938: L'animale è sofferente, presenta scosse tetaniformi per cui viene sacrificato; i due lobi tiroidei non sono macroscopicamente individuabili in un ammasso fibroso aderente che imbriglia anche i tessuti circostanti alla loggia tiroidea; edema periferico e congestione vasale intensa.

CANE X. (Kg. 16.500).

28 luglio 1938: Inoculazione endotiroidea: cc. 3 di alcool a 95 % nel lobo tiroideo S.

18 agosto 1938: Il reperto anatomico è analogo al precedente per quanto riguarda il lobo S., il piastrone fibroso è molto estese e aderente in profondità.

CANE XI. (Kg. 15).

12 luglio 1938: Inoculazione intratiroidea: cc. 3 di soluzione fisiologica in ciascun lobo.

10 agosto 1938: I due lobi tiroidei hanno aspetto normale nè si presentano microscopicamente alterati.

CANE XII. (Kg. 13).

30 luglio 1938: Inoculazione intratiroidea: cc. 3 di soluzione fisiologica in ciascun lobo.

2 settembre 1938: Il reperto anatomico è analogo a quello precedente.

CANE XIII. (Kg. 12.500).

4 agosto 1938: Inolculazione intratiroidea: cc 3 di acido acetico diluito al 50 % in ciascun lobo; la tiroide si inietta di sangue e al termine dell'esperimento è diffusamente emorragica.

18 agosto 1938: L'animale è sofferente da vari giorni, viene sacrificato e presenta un piastrone fibroso aderente emorragico nerastro paratracheale che impedisce il riconoscimento anatomico regionale.

CANE XIV (Kg. 16.800).

22 agosto 1938: Iniezione intraparenchimale: cc. 2 di acido acetico diluito al 30 % in un solo lobo tiroideo.

12 ottobre 1938: Si isola con difficoltà alla periferia il lobo iniettato (peritiroidite aderenziale) che risulta deformato e alterato, di consistenza duro-elastica, di colorito brunastro.

RIASSUNTO.

Gli AA. documentano l'elettività del metodo della tireosclerosi salicilica su quelli precedentemente impiegati con uguale intento e sulla base di una esauriente realizzazione sperimentale aprono il campo alla sua applicazione clinica nel trattamento del gozzo basedowiano.

BIBLIOGRAFIA (1).

ALESSANDRI. Boll. della Accad. Med. di Roma, 1900.
ASCOLI. *Trattato di Chirurgia* dell'ALESSANDRI, vol. II, parte 2ª, 1934.
BAYER G. e R. VELDEN. *Trattato clinico di incretologia e incretoterapia*. Ist. Sieroterapico Milanese, 1930.
BOECHAT. *Traitement du goître par l'iodoforme*. Thèse de Paris, 1880.
DANIEL. *Traitement du goître exophtalmique par les injections sclérosantes d'alcool à 95 %*. Carnet méd. Français, mai 1938, pag. 3345.
DURANTE. *Trattato di Chirurgia*.
GOSIO R. *Contributo alla fisiopatologia della milza*. Bcll. e Atti della R. Accad. Med. di Roma, 1930.
ID. *Sul trattamento del gozzo esoftalmico*. Atti Congresso Med. Int. 1938.
ID. *Sul trattamento delle crisi ipertiroidee*. Atti Congresso Med. Int. 1938.
MOSETIG, MOORHOF. Citato da DURANTE.
PARONA. *Le iniezioni parenchimatose nel gozzo*. Casa Ed. F. Vallardi, 1882.
PENDE. *Trattato di Endocrinologia*. Vallardi, Milano 1934.

II.

SCUOLA DI APPLICAZIONE DI SANITÀ MILITARE
Direttore: Generale Medico prof. GIUSEPPE GIORDANO

Laboratorio di Medicina legale militare
Direttore: Maggiore Medico dott. RAFFAELE D'ALESSANDRO

Equilibri e rapporti cloro-glicemici.
(Ricerche sperimentali).

Maggiore Medico dott. RAFFAELE D'ALESSANDRO.

Osservazioni cliniche e sperimentali stanno ad indicare che rapporti esistono tra il ricambio del cloruro di sodio e dei carboidrati.

Nel diabete mellito il ricambio del NaCl è perturbato in quanto la glicosuria ostacola l'eliminazione del sale con le orine (Meyer-Bisch) non solo, ma si verifica anche una ritenzione secca, poichè il glucosio impedisce il passaggio del NaCl dai tessuni nel sangue (O. Klein). Tali elementi sono stati invocati allo scopo di lumeggiare la patogenesi degli edemi nel diabete, ma la considerazione che se gli edemi nel diabetico compaiono dopo alimentazione ricca di sale, si osservano pure dopo introduzione di certi idrati di carbonio (es. avena) e principalmente dopo iniezione di insulina, c'induce a ritenere che il turbato ricambio del NaCl non riesce a chiarire, se non parzialmente, la questione.

G. Dell'Acqua (citato da Zoia) in osservazioni condotte su 100 diabetici ha constatato che il valore della cloruremia basale è un po' inferiore alla norma, giungendo alla conclusione che valori alti glicemici rispondono a valori alti protidici ed a valori bassi di cloro.

Poczka-Steigherwald (cit. da Glatzel) in una donna gravida, del tutto sana, con vomito incoercibile e consecutiva notevole perdita di cloro, osservò che la glicemia aveva raggiunto gr. 1,80 ‰ e che ritornò alla norma, gr. 1,01 ‰, dopo somministrazione di NaCl.

In malattie da infezione (eresipela, febbre ricorrente, febbre tifoide,

(1) Le altre citazioni sono state riprese nella bibliografia riportata.

pneumonite, ecc.) è da lungo tempo noto che si ha ipocloremia ed ipocloruria, anzi il fenomeno è così caratteristico nella pneumonite crupale, che Scholz consigliò di ricorrere, come a mezzo terapeutico efficace, alla somministrazione di NaCl a dosi elevate. Ebbene in tutte queste malattie, specie nella pneumonite, è di osservazione frequente un aumento, talora notevole, della glicemia (v. Noorden, Hollinger, Freund, Marchand ed altri).

Nel diabete insipido profondamente turbato è il ricambio idrico e salino e specie del NaCl, onde una forma iper- ed una ipocloremica. Umber riferisce su un caso in cui constatò iperglicemia lieve e Meyer su due casi, uno postraumatico ed uno da tumore della base del cranio, nei quali la glicemia era di gr. 1,60 ‰. Mancano in tali osservazioni, e sarebbero state importanti ai nostri fini, determinazioni sulla cloruremia e sulla cloruruuria.

Küstner ha dimostrato che nella gravidanza e nella settimana precedente la mestruazione la glicemia, pur non raggiungendo valori patologici, si sposta verso i limiti più alti della norma. Vignes e Coisset d'altra parte hanno constatato durante la gravidanza ritenzione di cloruri non imputabile a lesione renale, Rossenbeck dà sul sangue delle gestanti un valore medio di cloro superiore alla norma del 7 % ed altri (Pucher, Griffith, Brownel) hanno osservato ipercloruremia ed ipercloruruuria durante la mestruazione. Zangemeister dà i seguenti dati sulla cloruremia: donne sane gr. 6,10 ‰, gestanti gr. 6,50 ‰, partorienti gr. 6,62 ‰, puerpere gr. 6,23 ‰. Altri autori però non hanno riscontrato differenze nella cloruremia durante la gravidanza ed il puerperio.

Accanto alle osservazioni cliniche, delle quali ci siamo limitati a riportare le più significative ed attendibili, di grande interesse sono le indagini sperimentali condotte allo scopo di precisare rapporti tra metabolismo dei cloruri e quello dei carboidrati.

Glatzel in ricerche eseguite per definire l'ipocloremia alimentare, cioè consecutiva all'ingestione degli alimenti, ha potuto constatare che 20-30 m' dopo il pasto si ha il valore più basso di cloro mentre contemporaneamente la glicemia sale; dopo tale periodo la cloremia lentamente riprende a salire, mentre solo più tardi la glicemia comincia a declinare. Onde l'autore troverebbe la ragione dell'ipocloremia non nell'impoverimento di cloro del sangue per l'aumentata secrezione gastrica, ma in rapporti tra ricambio del cloro e dei carboidrati, cioè il primo avrebbe non raramente un comportamento opposto al secondo, in quanto ad un aumento della cloremia corrisponderebbe una diminuzione della glicemia e viceversa.

Meyer-Bisch e Günther dopo iniezione endovenosa di glucosio osservarono che il contenuto in cloro del sangue e della linfa del dotto toracico diminuiva, mentre saliva la glicemia fino a gr. 3,10 ‰.

Herrick somministrando agli ammalati più diversi gr. 100 di glucosio per bocca constatò con l'aumento della glicemia una caduta della cloremia, cui seguiva dopo un certo tempo il ritorno ai valori iniziali.

Foshay, provocando nel cane iperglicemia, osservò diminuzione del cloro nel siero ed aumento negli eritrociti.

Ancora, Mayer-Bisch e Wohlenberg hanno constatato che in soggetti sani un carico contemporaneo di NaCl e glucosio porta ad un notevole ritardo nell'eliminazione, anche senza precedente carico di cloruro l'eliminazione di questo s'abbassa dopo somministrazione di 100 gr. di glucosio e precisamente scende da gr. 3,35 nelle due ore prima a gr. 2,18 nelle due ore dopo la somministrazione di glucosio.

Tali fenomeni dimostrano l'esistenza di rapporti ed interferenze tra metabolismo dei carboidrati e quello del NaCl, rapporti però non sempre evidenti e, quel che più interessa, non sempre concordanti.

Non mancano difatti ricerche sperimentali e cliniche, che, se depongono per un rapporto, questo non concorda con quello finora risultante, oppure tale rapporto escludono addirittura Naito somministrò a conigli Na Cl (soluzione al 10 %) e constatò iperglicemia. Risultati discordanti ebbe Loiseleur operando in modo analogo sui cani Nessuna modificazione della glicemia constatarono Häsenhöri e Högler nell'uomo dopo iniezione endovenosa di gr. 1-2 di NaCl.

Infine ricerche condotte su soggetti sani e diabetici da Molinari-Tosatti e Pasquali (cit. da Battistini e Cavazzini) hanno portato alla conclusione che il NaCl in soluzione ipertonica iniettato endovena determina un abbassamento lieve della glicemia nel normoglicemico pronto e notevole invece nell'iperglicemico.

Lo studio dei rapporti tra metabolismo dei carboidrati e quello clorosodico è importante, oltre che da un punto di vista teorico, da un punto di vista pratico, in quanto ci fa conoscere sia il ricambio del cloro nell'organismo diabetico e glicosurico in genere, sia l'influenza che il cloro stesso esercita sul metabolismo dei carboidrati. I risultati sopra riportati dimostrano che finora non si è pervenuti ad una soluzione dell'importante problema e per la discordanza di essi e per le diverse interpretazioni che ne sono state date.

Abbiamo ritenuto pertanto non privo d'interesse condurre ricerche sperimentali con metodi in parte diversi da quelli finora seguiti allo scopo di conseguire altri elementi spostando il meccanismo del cimento sperimentale

Esse sono state praticate su 10 conigli del peso medio di Kg. 2,700, maschi, alimentati con dieta costante. A digiuno da 12 ore si iniettavano 16-20 unità d'insulina « Lilly » per via endovenosa. Si determinavano la glicemia e la cloruremia (micrometodo di Bang) prima dell'iniezione, dopo mezz'ora, 1, 1 ½, 2, 3 e 4 ore, talvolta 4 ½. Trascorsi 4-5 giorni nelle stesse condizioni s'iniettavano sottocute cc. 20 di soluzione di NaCl al 20 %. Si praticavano le stesse ricerche. Dopo uguale periodo di tempo si iniettavano contemporaneamente la dose d'insulina impiegata nel primo esperimento e la quantità di NaCl impiegata nel secondo, seguendo la stessa via. Si praticavano gli stessi esami con le medesime modalità.

Questo terzo esperimento, ritenuto più importante, di solito si ripeteva dopo 5-6 giorni per meglio controllare i risultati ottenuti. Mentre nelle 2 prime fasi dell'esperimento, in cui si provocava un'ipoglicemia ed un'ipercloremia isolatamente, eventuali compensi potevano intervenire e rendere meno evidenti le modificazioni della glicemia e della cloruremia ed i loro reciproci rapporti, nella terza fase, agendo intensamente e simultaneamente i 2 fattori, si mirava ad evitare detti eventuali compensi e più netti, abbiamo pensato, dovevano apparire i rapporti tra metabolismo clorosodico e quello dei carboidrati.

Allo scopo di evitare di riportare tutti i protocolli relativi ad ogni singolo animale riportiamo in una o più tavole i risultati concordanti, ove sono segnati valori medi fra altri leggermente diversi, che possono bene essere contenuti nei limiti delle normali oscillazioni. A parte sono notati i risultati discordanti.

A. Variazioni della glicemia e della cloruremia dopo iniezione d'insulina.

Coniglio - peso Kg. 2,440

Valori di partenza		dopo ore					
		1/2	1	1 1/2	2	3	4
Glicemia (g. ‰) 1.07	Iniezione 18	0.40	0.36	0.36	0.29	0.46	0.57
Cloruremia (g. ‰) 4.80	U. insulina	4.80	4.91	5.14	5.38	5.26	5.21

Coniglio - peso Kg. 2,310

Valori di partenza		dopo ore					
		1/2	1	1 1/2	2	3	4 1/2
Glicemia (g. ‰) 0.78	Iniezione 16	0.43	0 50	0.40	0.36	0.50	0.64
Cloruremia (g. ‰) 4.27	U. insulina	4.68	4 91	4.74	4.78	4.86	4.74

In un animale (n. 4) con l'abbassamento della glicemia si è avuto nella prima ora un lieve abbassamento della cloruremia, che poi si è ripresa senza superare però il valore di partenza se non dopo 4 ore (da gr. 4,91 a gr. 5,09), quando la glicemia già tendeva a risalire, senza raggiungere però quella iniziale (gr. 0,82 rispetto a gr. 1,14).

In altri 2 animali infine (nn. 3 e 7) con l'abbassamento della glicemia, anche notevole, si è constatato un abbassamento lieve della cloruremia, persistente per tutta la durata dell'esperimento, eccetto in un caso in cui alla fine della 2ª e 3ª ora ha raggiunto, senza superare, il valore di partenza.

B. Variazioni della glicemia e cloruremia dopo iniezione di 20 cc. di soluzione di Na Cl al 20 %.

Coniglio - peso Kg. 2,830

Valori di partenza		dopo ore					
		1/2	1	1 1/2	2	3	4
Glicemia (g. ‰) 1.03	Iniezione	1 —	0.96	0.50	0.61	0.82	0.82
Cloruremia (g. ‰) 4.80	Na Cl	5.32	5.85	6.08	6.03	5.97	5.67

Tale comportamento si è osservato in 2 animali. In 4 invece si è osservato un comportamento, di cui si riporta il seguente, che con lievi oscillazioni, li rispecchia tutti.

Coniglio - peso Kg. 2,090

Valori di partenza		dopo ore					
		1/2	1	1 1/2	2	3	4
Glicemia (g. ‰) 1.10	Iniezione	0 78	1 —	0.89	1.03	0.96	0 92
Cloruremia (g. ‰) 5.03	Na Cl	5.67	5.85	6.14	6.26	6.43	6.20

In altri 2 animali infine (nn. 3 e 7), mentre la cloruremia aumentava, la glicemia, non si è mostrata per nulla influenzata, ma si è aggirata con lievi oscillazioni intorno al valore iniziale. In altri 2 infine con l'innalzarsi della cloruremia si è osservato aumento della glicemia, di lieve grado, ma costante per tutta la durata dell'esperimento.

C. Variazioni della glicemia e cloruremia dopo iniezione contemporanea di insulina e di NaCl.

Coniglio - peso Kg. 2,350

Valori di partenza		dopo ore					
		1/2	1	1 1/2	2	3	4 1/2
Glicemia (g. ‰) 0.96	Iniez. 18 U. ins.	0.50	0.36	0.26	0 57	0.61	0.78
Cloruremia (g. ‰) 5.09	Iniez. Na Cl	5.44	5.85	5.91	6.14	6.03	5.67

Coniglio - peso Kg. 2,140

Valori di partenza		dopo ore					
		1/2	1	1 1/2	2	3	4
Glicemia (g. ‰) 1.03	Iniez. 16 U. ins.	0.29	0.50	0.43	0.54	0 46	0.64
Cloruremia (g. ‰) 4.68	Iniez. Na Cl	6.20	6.67	6.67	6.55	6.73	6.26

In 3 esperimenti (su 16) l'abbassamento della glicemia è stato poco rilevante come in 2 di essi lo è stato l'aumento della cloruremia. Due volte ciò si è verificato nello stesso animale (coniglio 4).

Coniglio - peso Kg. 3,180

Valori di partenza		dopo ore					
		1/2	1	1 1/2	2	3	2
Glicemia (g. ‰) 0.96	Iniez. 20 U. ins.	0.92	0.61	0.64	0.75	0.75	0.92
Cloruremia (g. ‰) 5.03	Iniez. Na Cl	5 14	5.32	5.14	5.62	5.56	5.44

Infine nel coniglio 3 la glicemia dopo mezz'ora e 1 ora risultò leggermente più elevata rispetto al valore iniziale, dopo ore 1 ½, 2, 3 e 4 si abbassò, ma in grado lieve (gr. 0,92, 0,85, 0,82 ecc., rispetto a gr. 1,07 iniziale). Ripetuta la ricerca dopo 5 giorni non più si osservò la lieve ascesa della glicemia, che però dimostrò abbassamento di grado modesto. In ambedue le ricerche la cloruremia mostrò una curva ascendente di grado discreto, distaccandosi nel valore più elevato di gr. 0,80 in media rispetto alla cloruremia iniziale.

Sono questi, riassunti, i risultati delle ricerche, che gli animali hanno bene sopportato, come si rilevava dallo stato generale di essi. Solo una volta si sono manifestati sintomi gravi d'ipoglicemia (gr. 0,29 ‰), che in breve tempo sono regrediti dopo iniezione di glucosio.

Prima di procedere alla discussione esaminiamo con qualche commento i risultati ottenuti.

Nel primo esperimento coll'abbassarsi della glicemia, talora in grado notevole (gr. 0,28 - 0,36 ‰), di solito si è constatato aumento della cloruremia, quindi in linea generale un rapporto inverso tra l'una e l'altra è da ammettere. È però da osservare che l'aumento della cloruremia non sempre è proporzionale all'abbassamento della glicemia e tale fatto è stato osservato con discreta frequenza per essere ritenuto puramente occasionale. L'aumento della cloruremia invece si è mostrato quasi sempre dipendente dal valore iniziale, in quanto allorchè questo era alto l'aumento è stato più modesto (20-30 cg. ‰), mentre in qualche caso dalla cloruremia iniziale di gr. 4,56 si è giunto a gr. 5,67 dopo 2 ore con glicemia di gr. 0,32. Infine dopo ore 4 e talora 4 ½ la cloruremia, pur dimostrando un abbassamento, era sempre superiore a quella iniziale, mentre la glicemia era salita in grado discreto e talvolta si avvicinava a valori subnormali o quasi normali, in un caso gr. 0,82 ‰.

Ancora sono da considerare le deviazioni, cioè i casi in cui con l'ipoglicemia il contenuto in cloro del sangue ha mostrato abbassamento, anche se lieve. Vero è che in questi casi l'ipoglicemia è stata modesta, onde tale elemento insieme col lieve abbassamento della cloruremia noi terremo presente.

Nel coniglio 4 la cloruremia, lievemente abbassata dopo mezz'ora o un'ora, ha raggiunto poi il valore di partenza e solo dopo 4 ore ha mostrato mediocre elevazione (gr. 5,09 rispetto a gr. 4,91). Anche qui però la glicemia, che inizialmente era di gr. 1,14 ‰, si è abbassata meno che in altri animali (gr. 0,71, 0,60 ecc.) rispetto ad un valore normale di essa, anche se nel caso specifico la discesa della glicemia è di grado discreto.

Commentando i risultati del secondo esperimento, cioè dopo iniezione di NaCl, dobbiamo anzitutto notare che la cloruremia in tutti aumentò decisamente e che il valore più alto fu raggiunto solo nella 2ª o 3ª ora e dopo 4 ore era ancora molto elevato rispetto a quello iniziale, pur dimostrando tendenza all'abbassamento. Nei singoli casi l'aumento massimo oscillò tra gr. 0,60 e gr. 1,50 ‰.

La glicemia solo in 2 casi mostrò deciso abbassamento, che in uno fu notevole dopo ore 1 ½ - 2, mentre modesto e quasi trascurabile dopo mezz'ora (gr. 1 rispetto a gr. 1,03, valore di partenza), mentre già la cloruremia era aumentata di gr. 0,52 ‰, in un altro il valore glicemico più basso fu raggiunto dopo 4 ore, quando la cloruremia già accennava a declinare.

In 4 casi la glicemia ha mostrato un abbassamento, ma in generale di grado modesto, cioè sui 20 cg. ‰ e talora del tutto trascurabile e ciò mentre la cloruremia aumentava discretamente (gr. 1 ed anche più ‰ rispetto al valore iniziale). Anche qui è da rilevare che in qualche caso il più basso valore glicemico si osservava dopo 4 ore, quando già la curva cloremica tendeva a discendere.

Ancora in 2 animali la curva glicemica non si è mostrata sensibilmente influenzata dall'aumentante cloruremia, si sono cioè osservate lievi oscillazioni in più e in meno attorno al valore di partenza.

In 2 animali infine con la cloruremia aumentava anche la glicemia. L'aumento di quest'ultima, anche se in generale lieve, è stato costante per tutto il decorso dell'esperimento. È da rilevare però che in ambedue i casi l'aumento della cloruremia è stato relativamente meno accentuato che negli altri. Tale fenomeno probabilmente è da riferire a particolare modo di reagire degli animali.

I risultati del terzo esperimento, in cui ambedue i fattori, l'ipoglicemizzante e l'ipercloremizzante, hanno simultaneamente agito, sono in generale più concordanti. Ad eccezione di 4 animali, negli altri lo stesso esperimento è stato ripetuto dopo 5-6 giorni, in quanto i risultati di esso abbiamo ritenuto molto importanti, onde la necessità di un controllo, che in genere ha confermato i risultati prima ottenuti.

Riassumendo: l'abbassamento della glicemia in 11 casi è stato rilevante e quasi sempre concordante con un aumento ugualmente notevole della cloruremia, in 4 l'ipoglicemia è stata di grado modesto e talora molto lieve, mentre in 2 di questi l'ipercloruremia è stata marcata ed in 2 di grado più lieve. Resta infine da rilevare il comportamento eccezionale osservato in un esperimento solo nel coniglio 3, nel quale sotto l'azione dell'insulina e del NaCl nelle prime due determinazioni si è constatato lieve aumento della glicemia, mentre la cloruremia regolarmente saliva. In seguito la glicemia è leggermente discesa rispetto al valore iniziale.

Sono questi i risultati degli esperimenti con qualche considerazione per avviare la discussione e valutazione di essi.

Anzitutto, pur con le deviazioni ed eccezioni constatate, nell'insieme considerati tutti e tre i gruppi di ricerche, talora in modo più evidente talora meno, un rapporto dimostrano nel ricambio clorosodico e dei carboidrati. Sotto l'azione isolata dell'ipercloremia tale rapporto, se alcune volte meno evidente o talvolta è mancato, non si può negare in modo assoluto.

Vedremo in seguito se sarà possibile interpretare tale particolare comportamento.

È oramai acquisito che il NaCl favorisce la digestione e l'assorbimento dei carboidrati. Glatzel in sistematiche ricerche sperimentali nella Clinica medica di Gottinga ha dimostrato che l'aggiunta di NaCl non superiore al 3 % attiva la diastasi salivare ed epatica e quindi la saccarificazione dei carboidrati, la quale si compie anche più rapidamente. Difatti l'azione saccarificante di una stessa saliva su una soluzione di amido contenente NaCl da 0,034 a 1,4 % è più intensa e più rapida che su una stessa soluzione, che ne sia priva. Analoghi risultati hanno dato ricerche sull'azione saccarificante del succo pancreatico. Infine osservazioni sperimentali e cliniche hanno oramai stabilito che il NaCl favorisce l'azione dell'insulina, azione legata alla presenza di una certa quantità di cloro. Qui però le cose non sono così semplici, in quanto vi ha importanza lo stato del ricambio dei carboidrati. Difatti mentre nel soggetto normoglicemico la somministrazione di NaCl non sempre determina abbassamento della glicemia e comunque di grado lieve, invece nel soggetto sano, ma in stato d'iperglicemia alimentare, questa si abbassa, anche se per breve tempo. Nel diabetico infine, specie se non curato, dopo somministrazione di NaCl la discesa glicemica è marcata, ciò perchè il soggetto è in stato d'iperglicemia e di labilità del ricambio dei carboidrati. Pertanto si afferma che nel diabetico vi è un decorso opposto tra zucchero e cloro ed una tendenza alla ritenzione di questo, quasi come mezzo per ridurre l'iperglicemia, in quanto il cloro attiva l'insulina, onde un maggior bisogno di esso. Ancora nel soggetto insulino-resistente solo il NaCl può abbassare notevolmente la glicemia.

Nelle nostre ricerche e precisamente nel secondo esperimento si provoca in animali in equilibrio cloro-glicemico un'ipercloremia mediante iniezione di 20 cc. di soluzione di NaCl al 20 %, breve per via sottocutanea si introducono gr. 4 di sale. L'attivazione diastasica dianzi menzionata ha qui scarsa importanza, perchè si opera su conigli a digiuno, l'azione poi attivante l'insulina deve anche essa essere modesta in quanto gli animali sono in equilibrio glicemico.

Dei fenomeni osservati ci sembra riconoscere la ragione nel fatto che nell'ambiente dell'organismo sono stabilite condizioni di equilibrio jonico il più adatto alla vita dei tessuti ed al quale contribuiscono le diverse sostanze (cloruri, glucosio, ecc.) in percentuali definite, pur se oscillanti in determinati limiti, percentuali che rappresentano l'*optimum* per quelle condizioni. Nel nostro caso chi turba questo equilibrio non è il glucosio, ma il NaCl, quindi mal si comprenderebbe una diminuzione notevole del glucosio per dare posto al sale invadente ed eccedente. Pertanto pur se in primo tempo e in grado modesto un abbassamento della glicemia si può osservare, l'organismo tende a difendersi contro l'elemento, NaCl, che, se indispensabile in determinate concentrazioni alla vita ed integrità dei tessuti, nel nostro caso è diventato perturbatore e quindi l'organismo oltre a provvedere alla sua eliminazione attraverso i comuni emuntori, tenterà di accantonarlo nei tessuti e soprattutto nel connettivo sottocutaneo (Schade, Gayda) e anche nella cute (Melli e Tasso).

Dopo tali osservazioni più comprensibile appare il comportamento cloroglicemico nel primo esperimento, in cui mediante iniezione endovenosa

di insulina abbiamo abbassato, talora notevolmente, la glicemia, che stava su valori normali. Sono qui da considerare due fattori: l'ipoglicemia e l'ipercloremia. Con la prima si viene a turbare l'equilibrio jonico del mezzo interno, onde l'organismo cerca di riparare richiamando i cloruri dai tessuti. Si ha in tal modo un'ipercloremia, che come tale attiva l'azione dell'insulina, onde è ben comprensibile l'ipoglicemia, talora molto accentuata. Che sia così possiamo dedurre dal fatto che l'ipercloruremia è in genere in rapporto alla cloruremia di partenza, onde l'aumento è più marcato, quando essa è più elevata, indicante maggiore ricchezza di cloruri nell'organismo durante il cimento sperimentale.

Le deviazioni, in vero rare e di entità limitata, confortano questa interpretazione, in quanto in questi casi i valori cloruremici di partenza erano nei limiti più bassi della normalità ed indicavano quindi una deficienza, anche se contingente, di cloruri, di cui poteva disporre l'organismo, che probabilmente avrà impegnato altre sostanze, forse anche azotate, per ristabilire l'equilibrio jonico turbato, come dalle ricerche di Battistini e Cavazzini risulta.

Le considerazioni finora fatte ci agevolano l'interpretazione dei risultati del terzo esperimento, in cui contemporaneamente si sono somministrati insulina e NaCl. Il notevole abbassamento della glicemia è dovuto evidentemente all'azione dell'insulina, esaltata dall'ipercloremia da noi determinata coll'introduzione parenterale di gr. 4 di NaCl, dose evidentemente elevata, come, a prescindere da altre considerazioni, dall'elevato valore cloremico si deve dedurre.

Il ritmo a bilancia in questo terzo esperimento risulta anche dalle rare deviazioni osservate, in cui all'aumento modesto della cloruremia ha corrisposto un'ipoglicemia anch'essa poco accentuata. Particolari condizioni d'iposensibilità degli animali all'insulina all'atto dell'esperimento si possono anche invocare per interpretare le deviazioni stesse, che, ripetiamo, sono state molto rare e di grado lieve.

Se l'equilibrio jonico è un fattore importante nell'interpretazione dei risultati delle nostre ricerche non è, ci sembra, da trascurare un fattore ormonico, del primo, forse più, certamente non meno importante.

Nella Clinica medica di Parma Battistini e Cavazzini hanno condotto importanti ricerche su conigli in adatte condizioni sperimentali allo scopo di precisare ed interpretare i rapporti tra variazione della cloremia e della glicemia. Gli autori hanno constatato che variando la glicemia si modificava conseguentemente la cloremia nel senso che all'abbassamento o innalzamento della glicemia corrispondeva innalzamento o abbassamento della cloremia, non hanno però osservato, e ciò in discordanza in parte con i risultati delle nostre ricerche, il comportamento opposto, almeno in modo evidente. Quindi concludono che il rapporto cloroglicemico sarebbe univoco e non biunivoco, legato all'intervento di fattori, che in via d'ipotesi ritengono di natura osmotica.

Successive ricerche di Cavazzini nelle quali in conigli in diverse condizioni sperimentali sono stabiliti i rapporti tra cloremia, glicemia ed azotemia portano l'autore a concludere che « i 3 fattori sono fra loro legati e subordinati alla costanza del Δ » il quale nei vari squilibri jonico-molecolari

si dimostra costante, onde l'intervento di fattori di natura osmotica nel determinismo delle modificazioni cloroglicemiche ed anche azotemiche ne risulterebbe dimostrato ed in ciò concorda con la concezione patogenetica che dell'uremia cloropenica aveva sostenuto Blum, che a base di questa grave sindrome aveva messo alterazioni della concentrazione osmotica da deficienza di cloro, anzi con le attuali ricerche Cavazzini ritiene di portare ad essa ulteriore conferma.

La concezione di Blum sull'uremia cloropenica è stata dimostrata insufficiente, anzi inaccettabile. A. Dias ha fatto rilevare che l'organismo, anche dopo notevoli perdite di cloro, dispone ancora di una riserva di circa 200 gr. sufficiente a ristabilire l'equilibrio osmotico. Altri autori ancora hanno fatto rilevare che per ristabilire il normale tasso di cloruri spesso occorrono dosi doppie di quelle perdute, il che indica che la medicazione clorosodica non deve raggiungere il solo scopo di ristabilire la pressione osmotica alterata, per ciò bastando dosi minori. Breve, si sostiene che la causa dell'iperazotemia risieda nell'aumentata disintegrazione proteica, determinata dalla cloropenia, in quanto il NaCl ha azione antitossica ed azione protettiva dell'integrità morfologica cellulare, indispensabile per l'integrità funzionale. Quindi il NaCl somministrato, che la grave sindrome fa regredire, va anzitutto impegnato in questa funzione protettiva cellulare, senza voler escludere con ciò che va anche a ristabilire l'equilibrio osmotico, spostando l'urea, prodotto tossico destinato all'escrezione.

Nelle nostre ricerche, riguardanti i rapporti cloroglicemici nelle loro oscillazioni, il fattore osmotico, se importante, non è da solo sufficiente all'interpretazione dei fenomeni osservati. È mancata una corrispondenza tra variazione dei cloruri e del glucosio, come sarebbe stata richiesta dalle esigenze della costante osmotica, non sempre a bassi valori cloruremici sono corrisposti alti valori glicemici e viceversa e ciò a prescindere dal rapporto univoco risultato dalle ricerche di Battistini e Cavazzini ed in generale dalle ricerche nostre non confermato.

Pertanto il determinismo dei fenomeni osservati ci sembra più complesso.

Ed anzitutto il pancreas, che col suo ormone, l'insulina, domina il metabolismo dei carboidrati, ha importanza su quello di cloruri?

Ricerche di Adlersberg e Wachstein, della Clinica medica di Eppinger, hanno dimostrato che cani pancreasectomizzati presentano subito dopo l'intervento abbassamento notevole della cloruremia con aumento dell'azotemia e glicemia, e, specie quelli di piccola taglia, dopo pochi giorni soccombono in coma ipocloremico. È stato anche dimostrato che la diminuzione del cloro, sia a carico del sangue che dei tessuti, è dovuta ad aumentata eliminazione di esso per l'orina. Gli animali sopravvissuti, sottoposti alla stessa dieta, a seconda che questa contiene o meno NaCl, risentono più o meno l'azione dell'insulina, e ciò si osserva in modo netto subito dopo l'asportazione del pancreas. In conseguenza essi anche sottoposti a cura insulinica, ma a dieta aclorurata, presentano costantemente diminuzione della cloruremia ed aumento contemporaneo della glicemia e conseguente glicosuria.

Tale comportamento, in contrasto con quanto si osserva nell'animale normale e nell'uomo sano, il cui livello cloremico è notoriamente costante

ed in senso lato non influenzabile dalla soppressione del NaCl, sta a dimostrare un'importanza del pancreas nel governo del metabolismo del cloro.

Se le ricerche degli autori sopracitati condotte su diabetici adulti non hanno dato risultati così dimostrativi e concordanti come quelli ottenuti nell'animale pancreasectomizzato, non mancano però precise osservazioni di MacQuarrie su bambini diabetici e di altri autori su diabetici adulti, in cui la somministrazione di NaCl ha portato ad abbassamento, anche notevole, della glicemia e glicosuria, onde è stato necessario ridurre la dose d'insulina per evitare la comparsa di fenomeni ipoglicemici, che talora si sono osservati. Ancora, molti diabetici insulino-resistenti hanno visto la loro glicemia abbassarsi con l'introduzione di maggiore quantità di NaCl (Mac Lean, Thompson, Mac Quarrie, Irvine, Sciacca, Glass e Beiless ed altri).

Quindi si può ritenere che in generale anche nel diabetico adulto la somministrazione di NaCl porti ad abbassamento della glicemia. Ciò indipendentemente dalla questione, tuttora discussa, se tale azione sia da riportare all'jone Cl o all'jone Na.

Se nel diabetico non sempre i risultati sono evidenti, gli è che sotto l'azione dell'insulina si stabiliscono dei compensi, analogamente a quanto avviene negli animali pancreasectomizzati, che sopravvivono, nei quali quei rapporti del ricambio cloroglicemico, evidenti subito dopo l'operazione, lentamente poi si equilibrano sotto la cura insulinica e diventano, per così dire, sublatenti e dimostrabili solo in particolari condizioni sperimentali, non sempre attuabili nell'uomo malato.

Pertanto, anche se tuttora non chiaramente precisabile nel suo intimo meccanismo, dall'insieme delle osservazioni cliniche e sperimentali l'importanza del pancreas nella regolazione del ricambio del cloro si può ritenere dimostrata.

Ulteriori ricerche potranno precisare se la deficiente o soppressa funzione pancreatica si ripercuota su quella dei surreni, la cui importanza nel metabolismo dei cloruri e dei carboidrati è nota, oppure sull'ipofisi regolatrice, oltre che del metabolismo basale, anche di quello dell'acqua, del NaCl e dei carboidrati (Zondek).

Ancora è da considerare che il NaCl può portare all'ipoglicemia in quanto determina uno stato di acidosi, che rappresenta la condizione più favorevole per l'idrolisi degli idrati di carbonio e la completa ossidazione di essi a livello dei tessuti.

Infine la concezione di Glatzel e collaboratori, da noi già ricordata, secondo la quale il NaCl attiva la funzione dell'insulina, anzi è indispensabile perchè essa si svolga, merita la più grande considerazione. Essa ci lascia comprendere come un aumento del cloro, esaltando la funzione insulinica, porti all'ipoglicemia, coadiuvi nel diabetico la funzione dell'ormone deficiente e di quello somministrato, onde con minor dose di esso si può normalizzare il ricambio dei carboidrati e ci permette ancora di comprendere l'ipocloremia alimentare, dovuta non all'aumentata escrezione del succo gastrico, ma a migrazione del cloro nei tessuti, ivi necessario per coadiuvare l'azione insulinica, relativamente e transitoriamente insufficiente di fronte al carico alimentare di carboidrati. Espletata tale funzione il cloro ritorna nel sangue ed il normale livello cloremico si ristabilisce.

CONCLUSIONI.

Dalle ricerche sperimentali espletate risulta che tra metabolismo dei carboidrati e del NaCl esiste un rapporto e precisamente ad un aumento della cloruremia corrisponde un abbassamento della glicemia e viceversa. Tale rapporto così nell'esperimento come nell'ammalato alcune volte risulta più altre volte meno evidente, e ciò in dipendenza di particolare reazione ed atteggiamento biochimico individuale, talora anche temporaneo o contingente.

Di questo comportamento del metabolismo cloroglicemico il fattore determinante non è da ricercare solo nell'equilibrio osmotico dell'ambiente interno dell'organismo, ma anche, e forse principalmente, nell'importanza del pancreas nel ricambio del NaCl e dei carboidrati.

RIASSUNTO.

In base a ricerche sperimentali in conigli l'A. ha cercato di stabilire ed interpretare i rapporti tra il ricambio dei carboidrati e quello del NaCl ed è pervenuto alla conclusione che, in generale, tale rapporto è duplice ed inverso, cioè a valori alti cloremici corrispondono valori bassi glicemici e viceversa, anche se detto rapporto non è sempre evidente e precisamente proporzionale.

Ritiene che tale comportamento del metabolismo cloroglicemico non dipenda solo da fattori di natura osmotica, ma anche e forse più dall'importanza del pancreas nel ricambio del cloruro di sodio e dei carboidrati.

BIBLIOGRAFIA.

D. ADLERSBERG e M. WACHSTEIN. *Pankreas und Kochsalzstoffwechsel.* Klin. Wochenschrift, 1937, n. 3.

G. BATTISTINI e P. CAVAZZINI. *Ricerche sperimentali sui rapporti tra glicemia e cloremia.* Giornale di Clinica Medica, 1938, fasc. 14.

ALESSANDRINI, PAMPANA, FICAI e SABATUCCI. *Gli esami di laboratorio*, 2ª edizione. Editore L. Pozzi, Roma.

P. CAVAZZINI. *L'importanza dell'isosmia per la interpretazione di squilibri ionico-molecolari in varie condizioni sperimentali e morbose. (Rapporti tra cloremia, glicemia, azotemi).* Giornale di Clinica Medica, 1938, fasc. 16.

A. DIAS. *Azotémie chloropénique.* La Presse Médicale, 1930, n. 30.

FREY, JOACHIN e H. GLATZEL. *Ueber das Kochsalzbedürfnis des Menschen. I. Kochsalz und Klohlenhydratumsatz in der Leber.* Z. exper. Med. 98, 1936.

H. GLATZEL. *Ueber das Kochsalzbedürfnis des Menschen. III. Kochsalz und Kohlenhydratumsatz. Ihre gegenseitigen Beziehungen beim Gesunden und Zuckerkranken.* Z. exper. Med. 99, 1936.

ID. *Ueber das Kochsalzbedürfnis des Menschen. IV. Kochsalz und Magenverdaung.* Z. exper. Med. 99, 1936.

ID. *Das Kochsalz und seine Bedeutung in der Klinik.* Erg. inn. Med., 53, 1937.

ID. *Warum sinkt der Chlorgehalt des Blutserum nach dem Essem?* Klin. Wochenschrift, 1936, n. 16.

N. PENDE. *Endocrinologia.* 4ª Ediz. 1934, Ed. Vallardi, Milano.

P. RONDONI. *Elementi di biochimica.* 3ª ediz. Utet, 1933.

F. SCIACCA. *Cloruro di sodio e glicemia.* Il Policlinico. Sez. pratica, 1936, n. 43.

H. ZONDEK. *Les affections des glandes endocrines et leur traitement.* IV ed., 1938, Maloine, Parigi.

III.

Ospedale Maggiore di Vercelli - Sezione Generale Medica
diretta dal Prof. Dott. P. Mino.

Leptospire classiche e leptospire locali nella etiologia della leptospirosi del Vercellese. (*)

Prof. Dott. Prospero Mino, primario medico e docente.

In precedenti comunicazioni ho riferito di aver individuato l'esistenza tra i lavoratori delle risaie del Vercellese di una forma morbosa tipica a decorso febbrile, di solito rapido e benigno che precedentemente era sempre stata considerata come una banale forma a tipo influenzale e reumatico e come tale non aveva attirato in modo particolare l'attenzione degli studiosi.

E di aver stabilito che essa è una entità clinica ben definita e che etiologicamente dipende dalla infezione con leptospire morfologicamente identiche alla l. ictero-haemorrhagiae (Inada).

Le mie ricerche sono state iniziate nell'autunno 1937 in relazione alla comparsa di un numero eccezionalmente elevato di tali forme morbose clinicamente tipiche ed alla presenza tra di esse di parecchi casi di ittero.

Mediante emoculture nei primi giorni di malattia mi è stato possibile constatare la presenza di leptospire che in un caso solamente hanno dato una cultura un po' abbondante che nei successivi trapianti dopo alcuni giorni di scarso sviluppo si è esaurita.

Le indagini sierologiche sugli ammalati tagliariso dello scorso autunno (che riferisco più dettagliatamente in seguito) hanno dimostrato l'esistenza in un certo numero di essi di anticorpi specifici (agglutinine, lisine, immunisine) per numerosi stipiti di l. i-h. (Inada) di origine umana e murina e assenza di tali anticorpi verso altre varietà di leptospire (L. canicola, L. hebdomadis, L. autumnalis A., L. grippo-typhosa).

Continuando le indagini sui malati mondariso ricoverati in Ospedale durante il periodo di monda di quest'anno (1938) ho ottenuto risultati che valgono a chiarire ulteriormente la etiologia di questa forma morbosa.

(*) Questi risultati sono stati comunicati in riassunto al III Congresso internaz. di med. trop. e sulla malaria tenutosi ad Amsterdam nel settembre dell'anno 1938.

Le condizioni meteorologiche hanno causato quest'anno un lieve ritardo nell'inizio dei lavori di monda e una lieve diminuzione nel numero dei lavoratori immigrati. Tuttavia, iniziato ai primi di giugno, l'arrivo dei mondariso era completato poco dopo la metà del mese. L'affluenza in Ospedale di mondariso ammalati di forma medica è incominciato poco dopo la metà di giugno raggiungendo un acme nella prima metà di luglio per diminuire poi gradatamente e ridursi a pochi casi isolati verso la metà di agosto.

TABELLA I. — *Mondariso 1938* (luglio-agosto).

	Ammalati			Siero-agglutinazione positiva				
				Stip. classici		Stip. locali		Totale
	Donne	Uomini	Totale	Donne	Uomini	Donne	Uomini	
Leptospirosi clinicamente tipiche.	20	6	26	1	2	15	2	20
Forme a sintomatologia gastro-enterica.	27	3	30	1	—	4	—	5
Altre malattie.	23	1	24	—	—	—	—	—
Totale	70	10	80	—	—	—	—	25

In totale sono stati ricoverati nella Sezione Generale Medica 80 mondariso (70 donne e 10 uomini). Notevolmente meno che non lo scorso anno (99 donne, 36 uomini, totale 135).

Questi ammalati vanno distinti in tre gruppi. (Ved. tab. 1).

Un *primo gruppo* costituito da ammalati che hanno presentato in forma tipica la sintomatologia clinica della leptospirosi febbrile già altra volta indicata: inizio febbrile acuto preceduto da qualche giorno di malessere con cefalea e insistenti mialgie agli arti inferiori e alla regione lombare, iniezione congiuntivale intensa; più o meno accentuato ma costante tumore di milza, frequente erpete labiale e spesso eruzioni cutanee morbilliformi rapidamente transitorie. Elevazione termica di breve durata, 4-5 giorni, caduta della febbre per rapida lisi, con ripresa febbrile meno elevata e rapidamente transitoria verso il 9°-10° giorno dall'inizio della malattia.

Nell'urina albuminuria generalmente lieve e solo in qualche caso transitoria cilindruria. Costante invece o quasi la urobilinuria.

In parecchi casi è stata rilevata lieve tinta subitterica delle sclere senza che in nessuno di essi sia comparso un vero e proprio ittero. Qualche volta è stata notata una certa persistenza della cefalea con lieve diminuzione della mobilità della nuca e accenno al segno di Brudzinski. In un caso in cui la persistenza di tale sintomatologia diede modo di procedere all'esame del liquido cefalo-rachidiano si riscontrò un lieve aumento della pressione endorachidea, mentre gli esami del liquido diedero risultati normali.

Spesso, in corrispondenza del 4°-6° giorno di malattia si riscontra bradicardia (fino a 54-50) a carattere sinusale. In parecchi casi eruzioni morbilliformi di breve durata. Qualche volta erpete labiale.

Nel sangue, nella maggioranza dei casi lieve leucocitosi con neutrofilia.

Un *secondo gruppo* comprende forme morbose che, pur presentandosi in persone addette ai lavori di monda, si distinguono non difficilmente da quelle precedenti per alcuni caratteri particolari.

La malattia inizia improvvisamente senza cefalea, senza dolori muscolari, con nausea, vomito, dolori alla regione epigastrica, dolori addominali e scariche alvine liquide ripetute. Lingua patinosa, addome non tumido, appena lievemente dolente in toto, spesso gorgoglio ileo-cecale, feci liquide giallastre senza traccie sanguigne. La temperatura presenta un lieve aumento oscillando intorno ai 38°. I fenomeni intestinali hanno una durata di tre o quattro giorni, poi l'alvo ritorna normale.

Le congiuntive non sono particolarmente iniettate. La milza non presenta modificazioni rilevabili di volume.

Molte di queste forme morbose sono state ricoverate in Ospedale nello spazio di pochi giorni e precisamente verso il 26-30 giugno, periodo che comprende una giornata festiva nella quale aveva avuto luogo l'annuale convegno dei mondariso. La occasione ha potuto essere favorevole alla assunzione di abbondanti bevande fredde e gelate che hanno con ogni probabilità parte come causa concomitante nella eziologia di questa forma a sintomatologia gastro-intestinale.

Per quanto siano state osservate anche nelle infezioni da leptospire modificazioni delle funzioni gastro-intestinali tuttavia il quadro clinico non risponde a quello che abbiamo ricordato tipico di una leptospirosi.

Così da dover considerare da un punto di vista clinico non assegnabile a tali infezioni questo gruppo di manifestazioni morbose.

In un *ultimo gruppo* sono riuniti gli ammalati di forme morbose ben definite e ad eziologia sicuramente non riferibile a leptospire.

Riferisco qui solamente i risultati delle ricerche di laboratorio intese a stabilire l'etiologia di questa forma morbosa da me individuata tra i lavoratori delle risaie del Vercellese, riservandomi di comunicare ulteriormente i dati clinici che vi si riferiscono.

Ricerche batteriologiche

Ricerche biologiche mediante inoculazioni di sangue nella cavia e batteriologiche con emoculture in mezzi (1) adatti allo sviluppo di leptospire sono state eseguite sia nei malati del primo che del secondo gruppo.

Risultati positivi sono stati ottenuti in 5 casi di ammalati del primo gruppo, vale a dire di forme clinicamente tipiche, ricoverati in Ospedale nei primi giorni di malattia.

Conviene riferire brevemente il decorso di questi ammalati.

(1) Il mezzo più comunemente usato è quello cosiddetto di Vervoort, acqua peptonata a pH 7,6-7,8 con siero o con sangue di coniglio. La precisa tecnica di preparazione è dettagliatamente descritta da Bau Kien-Hun in Zeitschr. f. Bakteriol., vol. 138, pag. 413.

Cr. Maria, anni 25, primo anno di monda.

Entra il 1° luglio 1938 in seconda giornata di malattia, iniziata con dolori agli arti inferiori e al rachide, cefalea e brividi. Temperatura 40°. Viso arrossato, congiuntive un po' iperemiche. Cefalea, accenno a rigidità alla nuca e al segno di Kernig.

La temperatura scende a 39° in 3ª giornata, a 38° in 4ª, risale a 39°,3 in 5ª per scendere alla norma nei giorni successivi e oscillare in seguito sui 37°-37°,5.

Milza appena palpabile all'arco costale, fegato normale. Nell'urina traccie di albumina. Globuli bianchi 10.200. L. N. 88. L. E. 2. Linf. 6. M. 4.

L'arrossamento delle congiuntive e del viso persistono ancora dopo una settimana, in seguito vanno lentamente riducendosi fino a non essere più rilevabili, dopo 3 settimane.

15 luglio 1938: Esame micro-chimico del sangue: proteine totali gr. 6,55 %. N. I. mg. 29,4 %. Urea mgr. 38 %. N. U. 17,7 %. N. res. 11,7 %. Cloruri 592 %.

La ricerca di leptospire nell'urina in 10ª e 30ª giornata ha dato risultato negativo.

Il decorso è stato benigno senza che l'ammalata abbia dopo i primi giorni di febbre avvertito alcuna sensazione di malessere o di astenia.

Boc. Dionigia, anni 16, primo anno di monda.

Entra il 13 luglio 1938 in terza giornata di malattia iniziata con brividi di febbre, dolori alla regione sacrale ed agli arti inferiori.

Temperatura 39°,6. Viso arrossato, congiuntive iperemiche, milza debordante di un dito dall'arco costale. La temperatura resta a 39°,5 per due giorni, scende a 38° in 6ª e 7ª, risale a 39° in 8ª poi scende alla norma. Nell'urina traccie di albumina. Persiste la cefalea che si accentua in 4ª giornata con lieve limitazione della flessione del capo, più evidente nei giorni successivi con accenno al segno di Kernig. Col cadere della temperatura scompare la cefalea, la mobilità del capo torna normale, persistono l'arrossamento del viso, l'iperemia delle sclere e la splenomegalia. L'ammalata si sente bene e chiede di uscire in 13ª giornata.

Mas. Ermes, di anni 16, primo anno di monda.

Entra il 9 luglio 1938 in 2ª giornata di malattia incominciata con cefalea, dolori al dorso, agli arti inferiori e brividi. Temperatura 39°,4. Viso arrossato, congiuntive fortemente iperemiche, con sfumatura giallognolã, milza appena palpabile. La temperatura scende a 38° in 3ª giornata, a 37° in 4ª per risalire a 40° in 5ª giornata, a 39° in 6ª e scendere poi alla normà. Globuli bianchi 8200. L. N. 70. L. E. 3. Linf. 24. M. 3. L'iniezione delle congiuntive e la sfumatura subitterica si accentuano nei giorni seguenti e la milza si fa più distintamente palpabile. Nell'urina traccie di albumina e di urobilina e qualche cilindro ialino. Colla ripresa della accensione febbrile in 5ª giornata l'ammalato appare un po' depresso e sonnolento Cefalea insistente, mobilità del capo normale.

Esame micro-chimico del sangue. Proteine totali gr. 7,84 %. N. I. mgr. 26,6 %. Urea mgr. 40 %. N. U. 18,6 %. N. res. 8 %. Cloruri mgr. 614 %.

Le condizioni del paziente migliorano rapidamente col cadere della temperatura, pur persistendo l'iperemia delle congiuntive e il tumore di milza. Nell'urina, dove in 12ª giornata si riscontravano ancora traccie di albumina e di urobilina con rari cilindri ialini e granulosi, si rilevano in 20ª giornata condizioni normali. L'ammalato viene dimesso guarito in 25ª giornata.

Cav. Antonietta, di anni 16, terzo anno di monda.

Per la prima volta nel Vercellese. Entra il 16 luglio 1938, in 2ª giornata di malattia, iniziata con cefalea, dolori al rachide e agli arti inferiori, brividi di freddo e accensione febbrile. Temperatura 40°. Arrossamento intenso del viso, iperemia delle congiuntive, milza palpabile all'arco costale. La temperatura oscilla tra 39°-40° in 3ª, 4ª e 5ª giornata, poi scende rapidamente alla norma. Nell'urina tracce di albumine. Globuli bianchi 9300. L. N. 96. Linf. 4.

Arrossamento delle congiuntive e tumore di milza permangono fino alla fine della seconda settimana, ma la malata non avverte dopo la defervescenza alcuna sensazione particolare di malessere.

Ricerca di leptospire nell'urina in 15ª giornata negativa. Viene dimessa il 30 luglio 1938 con milza ancora palpabile. Globuli bianchi 5500. L. N. 57. L. E. 1. Linf. 32. M. 10.

Gir. Maria, di anni 28, primo anno di monda.

Entra il 16 luglio 1938, in 3ª giornata di malattia incominciata con dolori agli arti inferiori, brividi di freddo e accensione febbrile. Temperatura 40°,5, che scende il giorno dopo a 40°, poi a 39°, quindi a 38° e per raggiungere 37° in 7ª giornata, risalire a 38° in 8ª e 9ª e scendere quindi alla norma. Milza palpabile all'arco costale.

Globuli bianchi 10.200. L. N. 88. L. E. 1. Linf. 10. M. 1. La cefalea si accentua nei giorni successivi e l'arrossamento del viso e delle congiuntive persistono intense. In 4ª giornata compare un'esantema morbilliforme sulla base anteriore del torace e sull'addome che impallidisce nel giorno successivo e scompare del tutto dopo due giorni.

Nell'urina traccie di albumina e di urobilina. L'arrossamento del viso e delle congiuntive scompare alla fine della seconda settimana. Ricerca di leptospire nell'urina in 15ª giornata negativa. La malata viene dimessa guarita, senza alcuna sensazione di astenia, in 18ª giornata.

In questi 5 casi la cultura diretta del sangue dei malati ha dato risultato positivo (Ved. Tab. 2). In due di essi essa è stata positiva anche in una seconda presa di sangue eseguita a distanza di un giorno in un caso e due giorni in un altro e rispettivamente in 4ª e 5ª giornata di malattia.

Tabella II.

	Emocultura		Cultura dal cuore della cavia inoculata con sangue dell'ammalato		Agglutinazione del siero di sangue della cavia inoc. con sangue dell'ammalato		Agglutinazione del siero di sangue dell'ammalato	
	giorni malattia	esito	dopo giorni	esito	Stipiti classici	Stipiti locali	Stipiti classici	Stipiti locali
Cr. Maria	III	+	2	—	—	+	—	+
Boc. Dionigia . . .	III	+			—	+	—	+
Mas Ermes	III	+	3	+	—	+	—	+
Cav. Antonietta . .	II	+	4	+	—	+	—	+
Gir. Maria	III	+	3	+	—	+	—	+

L'iniezione di sangue di questi ammalati eseguita alla cavia per via intraperitoneale non ha dato luogo ad un evidente stato di malattia nè ad una diminuzione del peso del corpo. Solamente in un caso una cavia è morta dopo 15 giorni senza ittero e presentando all'esame anatomico una lieve congestione delle linfo-ghiandole sottocutanee, del fegato, del rene e delle capsule surrenali. Sui polmoni si riscontrarono alcune piccole macchie emorragiche. Negativa la ricerca di leptospire negli organi interni.

Culture dalle cavie inoculate vennero istituite mediante prelevamento di sangue dal cuore a distanza di 2-3-4 giorni dalla inoculazione del sangue. Si ottenne risultato positivo in 3 casi.

A distanza di 20-30 giorni dalla inoculazione è stato prelevato sangue dal cuore delle cavie. Il siero così ottenuto ha mostrato la presenza di agglutinine specifiche verso le spirochete isolate dagli ammalati.

Da questi risultati resta dimostrato che nel sangue degli ammalati circolavano leptospire che si sono ottenute direttamente dal sangue stesso e dal sangue del cuore delle cavie che apparentemente stavano bene e che le

cavie stesse in seguito alla inoculazione del sangue avevano superato una infezione clinicamente inapparente con produzione di anticorpi specifici.

Le leptospire ottenute nelle culture dirette dal sangue degli ammalati vennero ulteriormente trapiantate. Lo sviluppo dapprima scarso, come avviene spesso, si fece successivamente, per l'adattamento al nuovo ambiente, rigoglioso così da rendere possibili estese prove siero-diagnostiche.

La leptospira da me isolata appare morfologicamente identica alla L. ict-haem. classica. È dotata di movimenti vivaci a trivella, ha spire fini e strette in numero di 18-20. La lunghezza varia da 8-10 a 15-20 micron. Le culture recenti sono ricche di forme piuttosto corte, mentre nelle culture vecchie sono frequenti le forme piuttosto lunghe. Fenomeno che si verifica come è noto con ogni varietà di leptospire.

Quando la cultura presenta un rigoglioso sviluppo è facile osservare leptospire che stanno evidentemente dividendosi per metà. Il filamento lungo e sottile presenta nella parte di mezzo una zona più fine ed è agitato da movimenti violenti spesso attorcigliandosi su sè stesso poi distendendosi e affilandosi sempre più nella zona di mezzo.

Nelle culture vecchie è facile osservare i soliti fenomeni di diminuzione della vivacità di movimento, di formazione di granuli, di elementi ridotti ad un sottile e corto filamento sfilacciato e granuloso.

Questa leptospira si colora bene col metodo Tribondeau-Fontana mettendo in evidenza la struttura a spirale con spire strette regolari e le estremità talora invece arrotondate. Questo aspetto di bottoncino terminale ha piuttosto l'aspetto di un prodotto artificiale dovuto al processo di colorazione anzichè corrispondere effettivamente ad una struttura preesistente. Infatti all'esame in campo oscuro le estremità sono fini e prive di bottoni o granuli. L'aspetto tondeggiante è dovuto al veloce movimento a trivella delle estremità ricurve.

Nessuno di questi 5 stipiti si è dimostrato patogeno per la cavia anche inoculato in grande quantità per via intraperitoneale o intracardiaca.

Le cavie non presentano segni di malattia, nè diminuzione del peso del corpo.

Nel siero di sangue delle cavie si riscontrano poi anti-corpi agglutinanti specifici solo per questi stipiti.

Estese ricerche sierologiche sono state eseguite sulle proprietà di questi 5 stipiti di leptospire isolate sia direttamente dal sangue dei miei ammalati intese a stabilire il loro comportamento sia di fronte ai sieri dei malati stessi che a quelli di altri ammalati di quest'anno e dello scorso anno, e di fronte a sieri immuni verso stipiti noti.

Tutti i 5 stipiti sono agglutinati dal siero dei malati dai quali essi vennero isolati. Ciascuno dei sieri di questi agglutina tutti i 5 stipiti a diluizione assai alta.

I sieri che agglutinano ad alto titolo gli stipiti classici non agglutinano invece questi miei 5 stipiti.

Sieri-immuni verso stipiti classici di leptospire di origine umana o di origine murina, come pure quelli verso L. canicola, L. hebdomadis, L. autumnalis e L. grippo-typhosa non agglutinano questi miei stipiti.

TABELLA III. — *Mondariso 1938.*

N. progressivo	Età	Anno di monda	Cognome e nome	Giornata di malattia		Agglutinine	
				all'entrata	all'uscita	L. ic. haemorr. Stipiti classici (1)	Stipiti locali (2) (3)
1	25	I	V. Duilio	VI-14/6	L	10.000	0
2	27	I	L. Giuseppe	VI-26/8	XXV	10.000	0
3	15	I	G. Luciana	V-3/8	LXII	500.000	0
4	49	n	R. Rosa	V-24/7	XVIII	10.000	1.000 ±
5	19	III	S. Elide	III-22/7	IX	10.000	100.000
6	25	I	C. Maria	II-1/7	XXXI	0	100.000
7	16	I	B. Dionisia	III-13/7	XII	0	100.000
8	16	I	M. Ermes	II-9/7	XX	0	50.000
9	16	III	C. Antonietta	II-16/7	XV	0	100.000
10	23	I	G. Maria	III-16/7	XVII	0	100.000
11	25	n	M. Onorio	III-20/8	XXXVI	0	10.000
12	24	n	B. Anna	V-23/6	XXXII	0	1.000
13	25	IV	A. Maria	IV-8/7	XIV	0	1.000
14	25	II	B. Norma	III-9/7	XX	0	1.000
15	30	III	R. Dirce	XI-17/7	XXI	0	1.000
16	19	II	F. Ines	IV-17/6	X	0	1.000
17	55	n	M. Rosa	IV-19/7	XXIII	0	1.000
18	37	n	B. Emma	V-5/8	L	0	10.000
19	17	III	M. Rita	II-9/7	XXII	0	1.000
20	19	II	B. Oliva	II-11/7	XV	0	1.000
21	46	III	G. Amelia	IV-14/7	XI	0	1.000
22	38	I	N. Amabile	VII-15/7	X	0	1.000
23	15	I	B. Camilla	II-22/7	XV	0	1.000
24	33	I	M. Giuseppina	II-18/7	XX	0	1.000
25	20	II	F. Filomena	III-18/7	XV	0	1.000

(1) Stipiti classici di origine umana: Kroeser (Olanda); Verdun (Francia); Lang (Francia); Franken (Germania); Polen (Germania). — Di origine murina: A. (Olanda); SP. (Roma); R. (Vercelli); PR. (Vercelli); MR. (Vercelli); DO. (Vercelli).

(2) Stipiti locali di origine umana: L. mitis - (Cr. Boc. Mas. Cav. Gir.).

(3) Tutti i sieri hanno dato agglutinazione negativa (a diluizione superiore a 1 : 100) per i seguenti stipiti: L. Canicola; L. grippo-typhosa (Russia); L. grippo-typhosa (Baviera); L. Autumnalis A.; L. Hebdomadis; L. Aquicola (Vinzent); L. Biflexa (Lister).

D'altra parte i sieri degli ammalati dai quali vennero isolati questi stipiti e i sieri immuni verso questi 5 stipiti non agglutinano nessuno degli stipiti classici di L. ict-haem. di origine umana (5 stipiti) di origine murina (5 stipiti) come non agglutinano a diluizioni superiori a 1:100 stipiti di altre varietà di leptospire. Vennero saggiati L. autumnalis A, L. canicola, L. hebdomadis, L. grippo typhosa (Straubing, Moskau V., Andaman B.) e due stipiti di leptospire acquicole.

I sieri che agglutinano ad alto titolo solamente gli stipiti locali non hanno potere protettivo verso stipiti classici, patogeni per la cavia.

Questi caratteri stanno a dimostrare che la leptospira da me isolata ha proprietà sierologiche che la differenziano dalle leptospire ricordate.

Particolarmente importante è il comportamento di essa verso il siero anti-grippo-typhosa, perchè il risultato negativo della agglutinazione con questo anti-siero esclude che questa leptospira sia affine a quella che è stata individuata come agente della cosiddetta febbre dell'acqua in Russia e della febbre del fango o del raccolto in Germania.

A questa varietà di leptospira che io ho per primo isolato accertandone l'importanza per la etiologia di una parte della forma morbosa febbrile da me individuata come leptospirosi tra i lavoratori delle risaie ho chiesto di dare il nome di L. mitis (1).

*
* *

Ricerche sierologiche sui mondariso ammalati di quest'anno.

Le indagini sono state eseguite su tutti gli 80 ammalati mondariso ricoverati nel periodo luglio-agosto (1938) saggiando l'eventuale potere agglutinante sia verso gli stipiti classici che verso quelli da me isolati (ved. Tab. 3).

Per il gruppo formato da malattie clinicamente non assegnabili ad una etiologia leptospirosica le indagini sono state limitate a queste due varietà ed hanno dato risultato negativo.

Il gruppo delle forme morbose clinicamente tipiche di infezione da leptospira comprende 26 persone. Di queste, 3 hanno agglutinato solamente gli stipiti classici, 1 ha agglutinato gli stipiti classici (1:10.000) e quelli locali (1:100.000); 16 hanno agglutinato solamente gli stipiti locali.

Alcuni ammalati, 4 donne e 2 uomini, hanno dato siero-reazione negativa. Uno degli uomini dovette essere dimesso in V^a^ giornata per cui il risultato sierologico non può essere preso in considerazione. L'altro venne ricoverato in VII^a^ giornata con dati anamnestici tipici ma non più rilevabili e con temperatura già tornata normale. Quindi in presenza del risultato negativo sembra doversi escludere una infezione da leptospire.

Le quattro donne invece hanno presentato una sintomatologia iniziale e un decorso clinico tipici senza elementi che valgano a differenziarle. La temperatura ha raggiunto gradi elevati per alcuni giorni. vi è stato erpete labiale (2 casi) eruzione morbilliforme (1 caso) tumore di milza ecc. Tenendo conto

(1) Ho già ricordato (R. Accad. di Med. di Torino, 2 dicembre 1938, Policlinico, Sez. pratica, 1939) e riaffermato in una nota polemica su Policlinico, Sez. pratica, la mia priorità di accertamento batteriologico di questa leptospira in Italia.

esclusivamente del reperto sierologico negativo si dovrebbe pure in questi casi escludere una infezione da leptospire.

Tuttavia oltre al diverso potere individuale di produzione di anticorpi conviene accennare ad un'altra possibilità. Che cioè la reazione negativa sia dovuta al fatto che l'antigene verso il quale i sieri sono sati saggiati non corrisponda all'agente infettivo del caso particolare. Vale a dire che oltre a queste due leptospire finora da me accertate come agenti etiologici di queste forme morbose esistano altre varietà sierologicamente diverse dall'una e dall'altra. Questa evenienza appare probabile se si tien conto delle osservazioni fatte a Sumatra da Zuelzer e Baermann i quali riferiscono tra l'altro di un individuo che presentò a distanza di pochi mesi due infezioni successive con leptospire entrambe le volte ottenute in cultura. Ma il siero dell'A. raccolto durante la prima malattia agglutinava la prima leptospira e non quella della seconda infezione e viceversa. D'altra parte, come riferisco più avanti un comportamento analogo hanno presentato molti ammalati dello scorso autunno che clinicamente tipici hanno dato reazione positiva solo quando vennero cimentati con l'antigene adatto. La chiarificazione di questo elemento di notevole importanza e sul quale mi riservo di tornare con ulteriori dati di ricerche batteriologiche e sierologiche in corso è naturalmente decisivo agli effetti della opportunità o meno di indicare con un nome ogni singolo stipite che sia possibile isolare e differenziare sierologicamente.

La maggior parte dei casi del 2° gruppo (a sintomatologia gastro-enterica e decorso subfebbrile) ha dato siero-agglutinazione negativa. Questo risultato parrebbe escludere l'intervento di una infezione da leptospira. Tuttavia conviene accennare che anche in qualche caso a decorso clinicamente tipico e con risultato sierologico positivo sono stati osservati all'inizio disturbi gastro-enterici con dolori addominali e scariche alvine liquide ripetute. Dal breve riassunto della storia clinica dell'a. Moiz. che riferisco più avanti risulta che essa ha presentato nei primi giorni di degenza una sindrome essenzialmente gastro-enterica. Il quadro classico della leptospirosi è comparso dopo alcuni giorni quando già l'a. stava per essere dimessa. Daltra parte tra i 30 casi riuniti in questo gruppo ho avuto siero-agglutinazione positiva in 5 casi (1 forte per gli stipiti classici debole per i locali, 4 per quelli locali).

La reazione positiva va messa in relazione per uno di essi (Fonsato) ad una infezione da leptospira locale per la quale era stata già ricoverata lo scorso autunno nella mia Sezione e ciò risulta dalla diminuzione del titolo agglutinante di quest'anno (1:1000) rispetto a quello dello scorso anno (1:10.000).

Per un altro caso che agglutina gli stipiti classici a 1:10.000 si tratta di una donna anziana di monda che riferisce di aver precedentemente sofferto periodi di febbre in occasione dei lavori in risaia. Per gli altri tre casi si tratta invece di persone senza precedenti di questa natura ma nelle quali il decorso ha presentato qualche diversità nei rapporti della temperatura, che ha raggiunto gradi elevati (39°) tornando alla norma solo dopo 5-7 giorni.

È quindi probabile che in questi casi l'episodio diarroico sia una concomitanza accidentale sovrapposta ad una infezione da leptospire, come per es. è avvenuto nel caso più avanti riferito dall'a. Moiz.

Sembrerebbe pertanto da ritenere che queste lievissime forme morbose del tutto atipiche inizialmente ed a sintomatologia gastro-enterica con decorso subfebbrile non siano, per ora almeno, da riferire ad una infezione da leptospire.

Nessun altro stipite è stato agglutinato dai sieri di tutti i malati compresi nei gruppi 1° e 2°.

Questi sieri sono stati saggiati oltre che con i 5 stipiti locali da me isolati, con stipiti classici di origine umana (5 stipiti) di origine murina (5 stipiti) e inoltre con stipiti di L. canicola, L. hebdomadis, L. Autumnalis A, L. grippo typhosa (3 stipiti) e con due stipiti di leptospire acquicole.

Da questi risultati appare quindi quanto segue.

Tra i mondariso di quest'anno sono stati osservati come negli scorsi anni quadri morbosi clinicamente tipici e con i caratteri che sono propri delle infezioni da leptospire.

L'esame siero-diagnostico ha dimostrato la presenza di anticorpi agglutinanti e litici solamente per le leptospire classica in 3 di essi, e solamente per gli stipiti locali da me isolati per 20 di essi. Due casi agglutinavano a concentrazione diversa entrambi gli stipiti.

Non vi è dubbio che gli anticorpi formatisi nell'organismo degli ammalati verso la leptospira classica siano da riferire ad una infezione con questa leptospira la cui presenza nei ratti di questa località è stata già dimostrata dalle mie ricerche, cioè ad una leptospira che ha proprietà antigene identiche a quelle proprie della L. classica.

Non è dubbio d'altra parte che la forma morbosa che è stata presentata dagli ammalati che hanno nel siero agglutinine e lisine per gli stipiti di leptospire da me isolati sianc dovuti ad una infezione con questa varietà di leptospira.

Che non si tratti di un reperto accidentale, di una leptospira saprofita che circoli nell'organismo di questi ammalati indipendentemente dalla fenomenologia da essi presentata risulta dal fatto che mi è stato possibile seguire l'inizio della malattia e l'aumento del potere agglutinante del siero (1).

Moiz. Rita, di anni 17, terzo anno di monda.

Entra il 9 luglio 1938 in 1ª giornata di malattia con dolori all'addome, malessere generale e febbre moderata (37°,8). Viso e congiuntive leggermente arrossate, addome un po' tumido, alvo diarroico, nell'urina traccie di albumina. Globuli bianchi 7600. L. N. 67. L. E. 3. Linf. 23. M. 7. Velocità di sedimentazione 1ª ora 18, 2ª ora 32, coeff. di K. 17.

La temperatura resta sub-febbrile per una settimana. In 9ª giornata l'ammalata presenta un'accensione febbrile a 39°,4, poi 40°,4 in 10ª giornata, a 39°,3 in 11ª, a 39° in 12ª, quindi la temperatura cade rapidamente.

Parallelamente a questa accensione febbrile si accentua l'arrossamento del viso, le congiuntive si fanno fortemente iperemiche, la lingua asciutta e patinosa.

L'ammalata ha cefalea intensa, dolori muscolari diffusi, la milza diventa distintamente palpabile.

Il 21 luglio 1938, vale a dire al 5° giorno dalla accensione febbrile compare un'eruzione morbilliforme sul torace e sull'addome che scompare dopo due giorni.

Nell'urina traccie di albumina e di urobilina.

---

(1) Nell'autunno 1938 ho rilevato ripetutamente tale comportamento, esaminando il siero all'entrata dei malati e alla loro dimissione. Questo metodo serve praticamente per accertare se l'a. abbia in precedenza già sofferto di infezioni da leptospire e conferma la dipendenza dello stato morboso da una infezione in atto.

Globuli bianchi 8000. Velocità di sedimentazione 1ª ora 60, 2ª ora 100, coeff. di K. 55.
Le condizioni dell'ammalata si fanno rapidamente migliori col cadere della temperatura.
Le congiuntive tornano normali verso la fine della 3ª settimana.
L'esame del siero raccolto in 11ª giornata (in 3ª dall'acme febbrile) è negativo.
In 14ª giornata (rispettivamente in 6ª) è positivo per gli stipiti locali alla diluizione 1 : 100. In 21ª giornata (rispettivamente 12ª) è positivo alla diluizione 1 : 1000.
L'aumento graduale degli anticorpi chiaramente rilevabile in questo caso dimostra il rapporto etiologico tra la leptospira da me isolata e la forma morbosa.

D'altra parte il risultato negativo degli ammalati ricoverati per altre forme morbose dimostra che il fatto solo di essere esposti alla infezione non dà luogo nè alla infezione stessa nè alla produzione di anticorpi e poichè molti di essi hanno avuto forme febbrili acute che possono dare luogo ad aumento generico degli anticorpi viene anche esclusa la possibilità che un fenomeno di questo genere sia intervenuto nel determinare i risultati positivi. Ricorderò a questo proposito che anche ricerche fatte a questo scopo su molti ammalati di febbre tifoide, di difterite, di polmonite, contadini non provenienti da risaie, i risultati della siero agglutinazione per leptospire sono stati sempre negativi. E, come avrò occasione di ricordare ancora, molti casi di ittero avente i caratteri comuni dell'ittero semplice hanno egualmente dato reazione negativa per le leptospire.

La presenza anche tra i mondariso di quest'anno di un certo numero di casi di ammalati che agglutinano esclusivamente e ad alto titolo gli stipiti classici, permette di ritenere che essi siano stati in contatto con una leptospira affine alla L. classica, mentre nella maggior parte dei casi, osservati durante il periodo di monda, la infezione è da riferire alla leptospira da me isolata.

Nei casi in cui il siero agglutinava entrambi gli stipiti, poichè per entrambi il titolo agglutinante era abbastanza elevato non si può ritenere che si tratti di coagglutinine, ma si deve ritenere che siano state in gioco entrambe le leptospire.

Ricerche sierologiche sui malati tagliariso dell'autunno 1937.

Conviene ora riferire i risultati delle indagini sierologiche su gli ammalati tagliariso dello scorso autunno (1937).

Dai malati che per il decorso clinico potevano essere ritenuti sospetti di leptospirosi sono stati raccolti campioni di siero per gli ulteriori esami sierologici. I quali hanno richiesto molto tempo anzitutto per ottenere gli stipiti di leptospira necessari oltre il primitivo di origine murina avuto nel dicembre dal prof. Vernoni e dal maggiore medico prof. Reitano di Roma.

I sieri raccolti comprendono ammalati con ittero (7 casi) e ammalati di forme febbrili senza ittero (23 casi). (Ved. Tab. 4).

La sintomatologia iniziale, l'aspetto clinico, il decorso di tutti questi casi hanno presentato, ittero a parte, caratteri di identità tali da rendere molto vicina l'ipotesi che l'eziologia dovesse ritenersi una sola. E precisamente di natura spirochetica come già ebbi a dire nella mia prima comunicazione su questo argomento.

TABELLA IV. — *Tagliariso 1937.*

			Immunisine contro L. ict haem	Agglutinine	
				L. ictero haem. Stipiti classici (1)	Stipiti locali (2)
1	B. Andrea	ittero	+	10.000	0
2	B. Luigi	ittero	+	10.000	0
3	M. Mario	ittero	+	10.000	0
4	B. Giovanni	lieve ittero	+	10.000	0
5	B. Lina	non ittero	+	10.000	0
6	L. Maddalena	non ittero	+	100.000	10.000
7	F. Argia	non ittero	+	1.000	0
8	M. Marcella	non ittero	+	1.000	0
9	M. Tiberio	non ittero	+	1.000	0
10	P. Antonio	non ittero	+	10.000	50.000
11	B. Cesare	non ittero		1.000	—
12	B. Nina	non ittero		1.000	—
13	G. Luigi	lieve ittero		10.000	10.000
14	B. Edoardo	ittero		1.000	0
15	P. Alice	ittero		1.000 ±	0
16	S. Emma	sub-ittero	—	0	10.000
17	T. Angela	lieve ittero	—	0	10.000
18	B. Lodovico	sub-ittero	—	100	10.000
19	M. Guglielmo	sub-ittero	—	100	10.000
20	F. Ines	non ittero	—	100	10.000
21	A. Luigia	non ittero	—	0	1.000
22	S. Maria	non ittero	—	100	1.000
23	C. Emilia	non ittero	—	100	10.000
24	T. Ida	non ittero	—	100	100.000
25	R. Caterina	non ittero	—	0	100.000
26	V. Galdino	non ittero	—	0	10.000
27	T. Inder	non ittero		0	10.000
28	P. Antonio	non ittero		0	1.000
29	F. Efrem	non ittero		0	1.000
30	B. Giorgio	non ittero		0	1.000

(1) (2) Ved. Tabella III.

Mediante ricerche sui ratti di questa zona che sono apparsi infestati da leptospire patogene per la cavia con un quadro tipico di ittero-emorragico, ho ottenuto virus atto a servire per la ricerca delle immunisime.

I risultati hanno dimostrato in modo preciso che 15 sieri contenevano agglutinine ad alto titolo verso stipiti classici di leptospira i-h di origine umana e di origine murina e che 10 di questi nei quali la prova ha potuto essere eseguita contenevano anche immunisine specifiche.

Negative le ricerche delle agglutinine verso altri stipiti di leptospire che potevano essere prese in considerazione come agente eziologico della forma morbosa in questione.

Da questi dati oggettivi i quali, specialmente per la prova positiva delle immunisine, sono chiaramente dimostrativi appare accertato sierologicamente che questi 15 casi di ammalati (7 con ittero, 8 senza ittero) sono stati in contatto con una leptospira affine alla leptospira classica dell'ittero emorragico. Il decorso clinico dei casi di ittero del tutto rispondente nella sintomatologia, nel decorso, nei rilievi oggettivi delle alterazioni epatorenali a quello tipico di questa malattia conferma anche dal punto di vista clinico l'identità di questa forma morbosa con la leptospirosi ittero-emorragica classica alla quale è ben noto che appartengono anche forme del tutto anitteriche diagnosticabili solo mediante l'esame sierologico. Forme itteriche e forme anitteriche fanno parte del quadro classico della spirochetosi ittero-emorragica come è ben risaputo da molto tempo. La prova sierologica negativa verso altre varietà di leptospira che potevano essere prese in considerazione, in modo speciale la L. grippo-typhosa, confermava d'altra parte che nel caso in questione era in atto la varietà classica della leptospira.

Risultati positivi per la L.i-h si sono ottenuti come ho detto nei 50 % dei casi esaminati. Restava pertanto da stabilire se il restante 50 % che pur presentando sintomatologia clinica identica agli altri avevano dato reperto sierologico negativo sia per le agglutinine che per le immunisine dovesse essere riferito pure la stessa causa morbosa oppure se essa fosse di altra natura.

La questione ha potuto essere chiarita esaminando questi sieri con i 5 stipiti isolati da me quest'anno.

L'esame sierologico dei 30 sieri ha dimostrato che una parte di essi e precisamente quelli che avevano agglutinato gli stipiti classici non agglutinano gli stipiti locali e che invece quelli che avevano dato reazione negativa per gli stipiti classici agglutinano ad alto titolo gli stipiti locali. Alcuni sieri hanno presentato agglutinazione positiva per gli uni e per gli altri, però a concentrazioni diverse per quanto sempre elevate così da escludere una agglutinazione dovuta a coagglutinine.

Appare pertanto dimostrata la natura spirochetica delle forme morbose osservate lo scorso anno tra i tagliariso e la dipendenza di parte di essi da una leptospira sierologicamente affine a quella classica (Inada) e di parte dalla leptospira locale da me isolata per la prima volta nel novembre 1937 e ripetutamente nel luglio di quest'anno e definita nelle sue proprietà sierologiche che la differenziano da quella classica, dalla canicola, dalla hebdomadis, dalla autumnalis e dalla grippo-typhosa oltre che dalle acquicole.

Se poi si tiene presente che gli ammalati a siero-reazione positiva per gli stipiti classici hanno avuto in buona parte un decorso del tutto anitterico (8 nello scorso autunno, 4 nell'estate di quest'anno) mentre quelli con ittero sono stati 7, non è possibile fare di questi ultimi un gruppo a parte, considerandoli come forme sporadiche di leptospirosi ittero-emorragica.

A parte il fatto noto da tempo che la l. i-h. può dare luogo a infezioni attenuate con sintomatologia anitterica (e non solo nell'uomo ma anche nella cavia) la comparsa delle forme morbose con ittero in periodi di tempo determinati, insieme a quelle anitteriche da L. classica e a quelle date dalla leptospira locale da me individuata e tra persone che lavorano nello stesso ambiente e che sono esposte alle stesse possibilità di infezione, conferma che nella produzione della lesione epatica le leptospire prendono parte più come causa concomitante e predisponente (Sanarelli). Le condizioni individuali delle persone colpite dalla infezione hanno notevole importanza nel favorire o limitare la compartecipazione del fegato al processo morboso. Sta in rapporto con questo fatto l'osservazione statistica che le manifestazioni itteriche da leptospira sono più frequenti ed a decorso più grave nelle persone anziane, specialmente uomini.

D'altra parte anche tra i casi dovuti alla leptospira locale si sono osservati nello scorso autunno alcuni casi di lesione epatica clinicamente manifesta. (1 caso di ittero lieve, 3 casi di subittero). Nella stagione di monda di quest'anno, come del resto anche in quella dello scorso anno manifestazioni itteriche vere e proprie sono mancate, mentre in alcuni casi si è osservata una lieve colorazione subitterica delle sclere.

Conviene inoltre insistere sul fatto che di per se l'ittero non è indice di leptospirosi ove manchino nell'anamnesi i dati tipici dell'inizio di questa infezione. Sia lo scorso anno che quest'anno sono occorsi all'osservazione clinica parecchi casi di ittero cosiddetto catarrale che hanno dato risultato sierologico negativo per le leptospire. In una località della provincia erano stati osservati lo scorso autunno parecchi casi di manifestazioni itteriche tra i bambini. Alcuni sieri (cortesemente raccolti dal dott. Tricerri in periodo di convalescenza) hanno dato siero-reazione negativa sia per gli stipiti classici che per gli altri.

La possibilità di infezione con entrambe queste due varietà di leptospire che finora ho potuto individuare come agente etiologico delle forme morbose dei lavoratori delle risaie deve esistere nell'ambiente dal quale questi ammalati provengono. E poichè la via più comune è data dall'acqua e dal fango dove queste persone lavorano e dove restano lunghe ore si deve ritenere che precisamente questa sia la sorgente più probabile dell'infezione entrata nell'organismo delle leptospire, favorita oltre che dalla macerazione della cute anche dalle numerose escoriazioni che tutti questi ammalati presentano alle estremità (1).

I ratti di questa località ospitano leptospire patogene, come già ho ricordato. Non ho finora elementi per affermare se essi alberghino anche lepto-

(1) Ricerche sperimentali che riferirò altrove mi hanno dimostrato che nell'uomo anche a cute integra l'immersione degli arti inferiori per 2 ore in acqua contenente leptospire (l. mitis) è sufficiente per dare luogo alla infezione con quadro tipico che inizia dopo 8 giorni con febbre e con il corteo dei soliti sintomi, con presenza in circolo di leptospire, ottenute in cultura, e comparsa graduale di anticorpi specifici.

spire del tipo di quelle da me isolate. I sieri delle cavie che hanno sopravissuto alla inoculazione di organi di ratti sono stati saggiati oltre che con stipiti classici anche con gli stipiti locali. Due di essi hanno dato reazione con gli stipiti classici. Nessuno con gli stipiti locali. Ricerche più estese potranno chiarire anche questo punto assai interessante del problema (1).

La presenza nei ratti delle spirochete di tipo locale è stata altre volte constatata (Schüffner).

Nè si deve dimenticare che anche altri animali oltre ai ratti ed ai cani possono essere vettori di leptospire. Nel caso in questione potrebbero essere presi in considerazione specialmente i polli e altri animali di cortile, i gatti, i maiali, i cani, ecc.

Ricerche in questo senso potranno esere utili per quanto lo stretto rapporto col lavoro nell'acqua stia ad indicare che l'infezione dell'uomo avviene per via idrica e che l'inquinamento dell'acqua è la condizione necessaria perchè essa abbia luogo.

Sulla base di questi dati oggettivi, batteriologici e sierologici si deve pertanto concludere che nella etiologia di questa forma morbosa che ho messo in evidenza tra i lavoratori delle risaie sono in giuoco per lo meno due varietà di leptospire, le quali da quanto risulta dalla provenienza comune di tutti questi ammalati dalle stesse località di risaia devono essere presenti entrambe nelle acque di queste regioni e che dànno luogo alla stessa sintomatologia clinica con accentuazione di manifestazioni itteriche nei casi dovuti alla leptospira classica.

Si tratta della vera leptospira ictero-haemorrhagiae (Inada) oppure di una varietà affine solo per le reazioni sierologiche che essa determina negli individui per i quali riesce patogena? La risposta deve tener conto del fatto che se in molti casi accertati sierologicamente il decorso è stato puramente febbrile, in altri pure sierologicamente accertati si è avuto il quadro clinico della leptospirosi ittero-emorragica classica. E pur tenendo conto della relatività dei metodi sierodiagnostici, di fronte ad un reperto che dimostra l'esistenza di anticorpi agglutinanti, litici e immunizzanti specifici per la leptospira classica, si deve ritenere che sia in atto precisamente questa varietà di leptospira.

Una differenza per quanto non sostanziale occorre tuttavia ricordare e precisamente che l'iniezione di sangue di tali ammalati nelle cavie non ha dato luogo ad un quadro tipico di ittero-emorragico. Nello scorso autunno parecchie cavie sono morte dopo 8-15 giorni con un quadro atipico senza reperto di leptospire negli organi. Solamente in due casi si è avuto un certo grado di colorazione sub-itterica del tessuto sottocutaneo. A questa diversità di virulenza non sembra dover attribuirsi grande significato perchè modificabile mediante successivi passaggi nella cavia (Zuelzer, Baermann).

Per quanto riguarda la leptospira da me isolata i rapporti di questa con altre varietà di leptospira possono essere naturalmente diversamente consi-

---

(1) Recenti ulteriori ricerche sui ratti di questa zona mi hanno permesso di ottenere, mediante cultura dal sangue del cuore di cavia tre giorni dopo inoculazione con rene di ratto, una leptospira che ha i caratteri sierologici tipici della l. da me individuata (L. mitis). Essa è agglutinata solamente dai sieri immuni e dai sieri di malati attivi verso questo tipo di l. e non è agglutinata dai sieri attivi verso la l. classica.

È pertanto accertato che anche questa leptospira viene diffusa dai ratti.

derati a seconda che si ammetta il valore discriminativo delle prove sierologiche. Le quali hanno dimostrato che questa leptospira ha un potere antigenico diverso da quello di numerose altre varietà di leptospire, così che sia il siero degli ammalati che il siero immune sperimentalmente ottenuto contengono anticorpi specifici attivi a diluizione elevata solamente per questa leptospira.

Come pure diverso può essere il modo di considerare i rapporti di questa leptospira con le leptospire comuni dell'acqua morfologicamente identiche alla leptospira classica. È noto che non è stato finora raggiunto un accordo tra i vari autori sulla trasformazione in leptospire patogene di queste leptospire non patogene, presenti in tutte le acque che, per la loro composizione e specialmente per il loro grado di acidità, siano compatibili con la vita di questi microorganismi.

Le leptospire acquicole non patogene, non agglutinabili dai sieri immuni verso la leptospira classica, possono diventare agglutinabili dopo il passaggio negli animali da esperimento. E in parecchi casi è stato possibile far loro acquistare potere patogeno così da ottenere nella cavia il quadro mortale, classico per la l. i-h.

D'altra parte è stato possibile, mediante cultura in acqua per parecchi mesi trasformare uno stipite classico di origine murina, patogeno e tipicamente agglutinabile in uno stipite non patogeno e non più agglutinabile e la trasformazione antigenica è stata così completa che il siero immune ottenuto dallo stipite trasformato non agglutinava più lo stipite iniziale (Sardjito).

Questi dati sperimentali assai importanti stanno a dimostrare come effettivamente gli elementi differenziali sierologici siano per quanto riguarda le leptospire rispondenti piuttosto allo stato del momento delle leptospire e possano bensì servire a differenziare i vari stipiti, ma non possano avere un significato decisivo nella questione tanto dibattuta se queste numerose varietà di leptospire siano da riferire a specie differenti oppure se si tratti sempre di una sola ed unica specie di leptospire modificate e modificabili nelle loro proprietà antigeniche da condizioni di ambiente diverse.

Conviene ricordare a questo proposito l'osservazione della dott.ssa Zuelzer che avendo isolato a Sumatra (dove esiste endemica una forma morbosa per molti aspetti, anche clinici simile a quella che io ho messo in evidenza tra i lavoratori delle risaie) oltre 300 stipiti di leptospire non ha creduto di poter trovare elementi sierologici sufficienti per differenziarli sia dalla l. classica di origine umana e murina, sia da quelle acquicole dopo passaggio negli animali da esperimento.

Tuttavia la differenziazione sierologica ha importanza pratica riconosciuta da tempo anche di fronte alla l. classica per la preparazione dei sieri a scopo terapeutico, che vanno preparati con stipiti locali e in ogni modo con numerosi stipiti. Ma più ancora immediata è l'importanza dell'accertamento degli stipiti locali di leptospire che possono essere patogeni per l'uomo in quanto solo con essi è possibile accertare mediante le prove di siero-agglutinazione l'etiologia di forme morbose sospette.

Nè si può affermare che questa spirocheta differenziabile per i caratteri sierologici che essa presenta e per il suo diverso potere antigenico rispetto agli altri stipiti noti sia effettivamente coltivata per la prima volta.

Infatti le spirochete che sono state riscontrate in precedenza in amma-

lati presentanti forme attenuate di leptospirosi ittero-emorragica sono parecchie.

Ricordiamo tra le altre le seguenti.

La spirochaeta Pettiti, trovata nel 1917 a Lorient in una serie di casi a sintomatologia essenzialmente febbrile. Il sangue dei malati non agglutina la l. classica e non ha per questa potere immunizzante. Non è patogena per la cavia.

La leptospira febrilis fa parte delle leptospire trovate nell'Isola di Sumatra e nell'Isola di Giava dove sono frequenti le forme morbose di natura spirochetica che vanno da forme lievissime senza ittero a forme di ittero-emorragico classico. Questa leptospira sarebbe stata isolata nelle forme puramente febbrili e ad essa Vervoort (1923) ha proposto di dare il nome di Sp. febrilis o pyrogenes e di spirochetosi febbrile alla malattia da essa causata.

Una forma di febbre frequente in India e nota col nome di Febbre di Deli è pure dovuta ad una spirocheta che ha caratteri sierologici che la differenziano dalla L. classica.

Ad ogni modo la leptospira da me riscontrata e chiarita nella sua importanza etiologica per una parte delle forme febbrili a tipo influenzale dei lavoratori delle risaie rientra tra le leptospire a carattere locale (Schüffner).

Appartengono a questo gruppo varietà già numerose di leptospire morfologicamente identiche a quella classica, dalla quale sono differenziabili sierologicamente e dalla quale in generale differiscono per una meno accentuata tendenza a dare manifestazioni itteriche e per uno scarso potere patogeno per la cavia (Schüffner).

Alcune di esse sembrano limitate, relativamente per lo meno a quanto è finora noto, a determinate zone geografiche, altre presentano una più larga diffusione.

In Giappone Ido e coll. (1917-18) hanno studiato una forma febbrile che decorre come una leptospirosi ittero-emorragica abortiva nota da tempo in Giappone col nome di « Nanukayami » o febbre dei sette giorni, riscontrando che essa è dovuta ad una varietà di leptospira che hanno chiamato sp. hebdomadis. È diffusa dal topo di campagna (microtus montebelli) che è infestato da tale microorganismo nella regione dove la malattia è frequente.

Tale malattia non è limitata al Giappone. Recentemente focolai di essa sono stati descritti in Australia.

Un'altra forma clinicamente simile alla precedente è la « Akiyami » o febbre d'autunno del Giappone che secondo le ricerche di Kitamura e Hara (1918) e di Koshina e coll. (1924) è dovuta ad una leptospira pure sierologicamente differenziabile e di cui si distinguono due varietà: l. autumnalis A e l. autumnalis B. Il tipo A più virulento per la cavia è ben distinto sia dal tipo Inada che dal tipo hebdomadis. Il tipo B è meno virulento e assai vicino al tipo hebdomadis.

Col nome di « Hasamiyami », o febbre di Hasami, Saigo Kotorii ha fatto conoscere una forma infettiva febbrile endemica nel distretto di Hasami presso Nagasaki dove egli esercita e che egli osserva da 32 anni (dal 1903 al 1934). In tale periodo ha riscontrato 418 casi, con una frequenza annuale che va da un minimo di 5 casi a un massimo di 38.

Inizio febbrile acuto con brividi, cefalea intensa dolori muscolari, arrossamento delle congiuntive, tumefazione più o meno accentuata delle linfo-

ghiandole cervicali, ascellari, inguinali. La febbre a tipo continuo per 3-5 giorni cade poi rapidamente. Lingua asciutta, labbra facilmente screpolate. Fegato ingrandito nell'80 % circa dei casi. Assai meno frequentemente la milza. Ittero più o meno intenso circa nel 50 % dei casi. Echimosi e petecchie o epitassi assai rare (10 e 5 %). Postumi lontani: caduta di capelli intorbidamento del vitreo, transitorio. Mortalità bassissima: 1,9 %.

Il distretto Hasami comprende circa 12.000 persone contadini dediti in massima parte al lavoro in risaia La malattia ha carattere stagionale con massimi in settembre e ottobre.

Questa forma è stata dapprima ritenuta come una forma lieve di itteroemorragico da Inada, e descritta come para-Weil.

Dopo l'identificazione da parte di Ido della febbre dei sette giorni, Ido e coll. hanno pure studiato la febbre di Hasami ritenendo di poterla mettere in rapporto con la l. hebdomadis. Ma successivamente il prof. Abe di Tokio ha dimostrato che essa è dovuta ad una leptospira diversa dalla hebdomadis e diversa dalla l. di Inada.

Dalle indagini sierologiche è apparso che il siero immune preparato con le leptospire isolate da questi ammalati non agglutina la l. di Inada, nè la l. hebdomadis, nè le acquicole mentre agglutina le leptospire della febbre d'autunno, l. autumnalis A. Egualmente i sieri antiinada, antihebdomadis non agglutinano le spirochete isolate dagli ammalati, mentre il siero antiautumnalis A agglutina oltre se stesso anche tutti gli stipiti isolati da questi ammalati e non agglutina la leptospira di Inada, nè l'hebdomadis. Essa è stata pertanto identificata colla leptospira autumnalis A.

Importante in questa osservazione è il lungo periodo di tempo nel quale essa è stata condotta e il riscontro nei ratti di questa regione di leptospire aventi gli stessi caratteri di quelle ottenute dagli ammalati.

In Europa, oltre agli stipiti classici di orgine umana e murina è assai diffusa la leptospira canicola che è stata identificata da Schüffner e coll. come agente di alcune malattie dei cani e che sarebbe causa di un certo numero delle forme anitteriche della spirochetosi umana. Le infezioni accertate nell'uomo sono già abbastanza numerose. Una recente comunicazione in proposito riguarda un caso in cui la sintomatologia era nettamente e puramente meningea e che è stata accertata mediante l'esame sierologico e batteriologico. La sorgente dell'infezione era un giovane cane di razza samoieda che apparteneva ad una cucciolata in cui tutti i cuccioli, salvo uno, erano infetti. Esaminando sierologicamente i membri delle famiglie che avevano cuccioli di tale origine si potè rilevare che due persone avevano sofferto una infezione da spirocheta canicola, decorsa con sintomatologia che aveva fatto porre una diagnosi diversa. La infezione venne pure constatata in un foxterrier che era stato in contatto con i cuccioli samoiedi. Si potè pure stabilire che l'infezione si era diffusa dal maschio alla femmina e che questa l'aveva trasmessa ai cuccioli e questi poi alle tre persone.

Nessuno dei cani (nove in tutto) che ebbero l'infezione presentarono segni di grave malessere e nessuno venne a morte.

Carattere locale ha pure la leptospira dalla quale dipende la cosiddetta « Febbre del fango » o del raccolto, frequente nella Slesia, nella Baviera meridionale, nell'Alto Palatinato in occasione di inondazioni di vasti tratti di territorio e nell'epoca del raccolto. Si tratta di una forma febbrile che inizia

con brivido, dolori muscolari, disturbi gastro-enterici, iniezione congiuntivale e sclerale, tumore di milza, segni di interessamento renale, senza ittero. Essa presenta analogie cliniche con la « Febbre dell'acqua » malattia osservata in Russia specialmente tra i lavoratori di campi fangosi e in prossimità dei fiumi.

La etiologia di questa malattia è stata chiarita in Russia nel 1928 in occasione di una epidemia di tali forme morbose nella regione di Mosca per opera di Tarassow, Epstein ed altri come dovuta ad una leptospira differenziabile sierologicamente da quella classica e che venne chiamata leptospira grippotyphosa aquatilis.

L'iniezione di questa leptospira a scopo terapeutico nell'uomo (Korthof) ha dato un quadro clinico del tutto identico a quello spontaneo. Il siero dei malati così trattati agglutinava ad alte diluizioni solamente questa varietà di leptospire senza influenzare se non a diluizioni basse gli altri stipiti.

Recentemente mediante l'esame sierologico di sei malati Rimpau (1937) ha dimostrato che la stessa leptospira è l'agente etiologico della febbre del fango o del raccolto in Germania, che clinicamente è nota da oltre un trentennio e che è stata oggetto di numerose indagini tra le quali conviene ricordare quelle di Kathe e Prausnitz che hanno riconosciuto la natura leptospirosica di questa malattia. La conferma di questa etiologia è stata data nel 1938 da Rimpau, Schlossberg e Kathe mediante l'esame delle leptospire isolate da due ammalati.

In Australia sono noti gli stipiti Ballico (Australis A) Pomona e Zanoni. Nelle isole Andamane è stato riscontrato oltre alla leptospira hebdomadis uno stipite affine a quello della febbre del fango, Leptospira Andaman A 11. Nelle Indie Olandesi esistono come stipiti a carattere locale quello indiano Rachmat identico all'Autumnalis A, gli stipiti Salinem, Batavia, Javanica e Hd (identico all'hebdomadis) e altri ancora, meno ben definiti.

Nell'Indocina sono stati accertati in questi ultimi anni numerosi casi di leptospirosi di solito benigne e spesso anitteriche ed è stata riconosciuta l'esistenza di numerose varietà sierologicamente diverse. Oltre alla L. i-h classica, alla L. autumnalis, alla L. hebdomadis, sono stati isolati due stipiti, L. Kebler e L. Tuyen Quang che non hanno potuto essere identificati con stipiti noti.

È stato inoltre fatto osservare che esistono stipiti di leptospire che per la loro complessità antigenica non rientrano nelle varietà finora note e per i quali non sembra opportuno creare nomi nuovi (Vaucel).

Questi dati stanno a dimostrare che la questione sistematica delle leptospire non è ancora risolta, per cui anche le varie denominazioni potranno richiedere modificazioni in rapporto alle nuove acquisizioni.

Anche il quadro clinico che viene determinato dalla infezione con queste diverse varietà di leptospire, identico nelle sue linee generali non presenta caratteristiche che valgano a permettere di stabilire quale di esse sia la causa della infezione.

Tipico invece è il quadro generico che da solo può ben indicare esattamente che è in atto una infezione da leptospire, tanto più quando concorrano dati anamnestici indicanti la possibilità di contagio con acqua o fango infetti o la permanenza in ambienti infestati da ratti.

La precisazione dell'agente etiologico è possibile invece mediante l'esame delle proprietà sierologiche del siero di sangue degli ammalati verso numerosi stipiti di leptospire note e delle leptospire che sia possibile isolare da malati locali.

A questi risultati che sono stati da me comunicati al Congresso di malattie tropicali e della malaria tenutosi ad Amsterdam nel settembre 1938 sono ora in grado di fare ulteriori aggiunte. Da un ammalato di una tipica forma di leptospirosi a decorso anitterico e puramente febbrile ricoverato verso la fine della stagione di monda (26 agosto) e il cui siero agglutina solamente gli stipiti classici ho isolato una leptospira che ha caratteri del tutto diversi dalla leptospira ottenuta dai 5 ammalati di cui ho sopra riferito (L. mitis) e che risponde in ogni modo ai caratteri morfologici e sierologici propri della leptospira classica. Questa leptospira è agglutinata dal siero del malato da cui venne isolata e da quelli dei malati che agglutinano gli stipiti classici. Non è invece agglutinata da nessuno dei sieri che agglutinano solamente gli stipiti locali. I sieri immuni anti-Inada agglutinano questa leptospira mentre i sieri immuni verso gli stipiti locali non la agglutinano. Anche i sieri immuni anti-canicola, anti-hebdomadis, anti-autumnalis, anti-grippotyphosa non agglutinano questa leptospira. Inoculata nella cavia non ha dato luogo che ad un passeggiero malessere senza diminuzione di peso del corpo e senza manifestazioni itteriche.

Questa altra varietà di leptospira da me isolata dai malati di forme anitteriche di leptospirosi risponde sierologicamente in modo esatto a quelle che sono le proprietà della leptospira classica e rappresenta pertanto l'agente infettivo di quella porzione di ammalati il siero dei quali ha dato le reazioni positive verso gli stipiti classici che ho più sopra ricordato.

Mi riservo di comunicare ulteriormente le osservazioni in corso su questa seconda varietà di leptospira.

***

Riassumendo lo stato attuale della questione è il seguente.

Tra i lavoratori delle risaie è frequente un quadro morboso particolare, clinicamente ben distinto e nelle sue linee essenziali facilmente differenziabile. Esso è caratterizzato dai seguenti elementi fondamentali.

Dati anamnestici. — Si tratta di persone le quali attendono a lavori in risaia avendo occasione pertanto di restare a contatto coll'acqua e del fango dei campi allagati ad estremità inferiori nude e con la possibilità di procurarsi numerose più o meno lievi escoriazioni cutanee. Nella maggior parte dei casi a questi lavori attendono per la prima volta e, in media l'inizio di essi risale a una o due settimane addietro.

Dati clinici. — La malattia incomincia con dolori a tipo reumatoide localizzati nella massima parte dei casi ai muscoli della regione lombare ed agli arti inferiori con particolare dolenzia dei muscoli delle sure, cefalea, senso di malessere generale, accensione improvvisa della temperatura, che può raggiungere i 39°-40° con brividi intensi. Qualche volta vomito, raramente diarrea e dolori addominali.

Oggettivamente si rileva arrossamento del viso, iniezione per lo più assai accentuata dei vasi sanguigni delle congiuntive e delle sclere, tumore di milza di modico grado. Scarso risentimento renale con albuminuria ed urobilinuria. Leucocitosi con neutrofilia. La febbre, a decorso quasi sempre elevato sui 39° per 4-6 giorni, cade per rapida lisi e resta in seguito prossima alla norma salvo a presentare non di rado una breve e rapida riaccensione di qualche giorno verso la metà o la fine della seconda settimana. Mancanza di ogni altro dato oggettivo riferibile ad altre cause infettive.

Questi elementi sono così tipici e significativi che quando si trovino riuniti possono permettere la diagnosi clinica di infezione da leptospira.

I dolori muscolari, la cefalea, l'inizio febbrile con brividi insieme alla caratteristica iniezione congiuntivale dei bulbi oculari sono una nota comune a tutte le infezioni da leptospira. La determinazione poi di quale varietà di questi agenti infettivi possa trattarsi nei singoli casi può avvenire solamente in secondo tempo mediante le adatte ricerche di laboratorio.

Conviene insistere su questo fatto facilmente rilevabile dall'osservazione degli ammalati dello scorso anno e di quest'anno che sia le forme nelle quali successivamente le prove diagnostiche hanno dimostrato trattarsi di infezioni da leptospire classica come quelle nelle quali l'agente infettivo era dato da una leptospira locale, la sintomatologia clinica può essere perfettamente identica con i caratteri poco prima ricordati. Che alla leptospira classica siano più frequentemente attribuibili i casi nei quali l'interessamento epatico è più accentuato fino ad arrivare a manifestazioni itteriche conclamate, corrisponde alla nozione generale della maggior tendenza della leptospira i-h a dare lesioni di questo organo. Ma anche casi a decorso del tutto anitterico possono essere dovuti a questa stessa leptospira e senza che il fatto sia clinicamente in qualche modo differenziabile. Solamente l'esame delle proprietà sierologiche che mette in rilievo l'esistenza di anticorpi agglutinanti litici e più ancora immunizzanti dà la dimostrazione della natura della leptospira in giuoco.

Così è avvenuto nei numerosi casi che abbiamo osservato lo scorso anno e nella stagione di monda di quest'anno.

Alcuni di essi sono da riferire ad una leptospira affine a quella classica ed hanno avuto un decorso in parte con manifestazioni itteriche ed in parte puramente febbrile. Ma sia nell'un caso che nell'altro esistevano nel siero di questi malati corpi immuni tipici e specifici per la leptospira classica. Un'altra serie di casi è invece riferibile alla leptospira da me isolata (L. mitis) da cinque ammalati di quest'anno e che rappresenta una varietà sierologicamente diversa dalla leptospira classica e da molte altre varietà note. Questi casi hanno decorso con scarse manifestazioni itteriche e di solito limitate ad una lieve colorazione giallognola delle sclere. Questo che appare essere un carattere comune a molte varietà locali di leptospire, trova il suo riscontro nella minore virulenza immediata che questa leptospira presenta sperimentalmente verso la cavia.

Dati batteriologici. — Nel sangue circolano nei primi giorni di malattia leptospire che si possono ottenere in cultura direttamente o attraverso la cavia per la quale presentano scarsa virulenza.

Dai malati il cui siero non agglutina gli stipiti classici ho isolato una

leptospira morfologicamente identica a quella classica che ha proprietà antigeniche che la differenziano sia dalla leptospira i-h (Inada) come dalle Leptospira canicola, Leptospira hebdomadis, Leptospira Autumnalis A, Leptospira grippo-typhosa e dalle leptospire acquicole.

Ad essa ho dato il nome di Leptospira mitis. Fa parte delle leptospire a carattere locale, il numero delle quali va aumentando quanto più si estendono le ricerche.

Da un malato il cui siero agglutina solamente gli stipiti classici ho isolato una leptospira che ha caratteri morfologici e sierologici identici a quelli propri della leptospira classica e che appare essere l'agente infettivo della quota di ammalati il siero dei quali contiene anticorpi specifici diretti verso gli stipiti classici.

La forma morbosa da me individuata tra i lavoratori delle risaie nelle sue caratteristiche cliniche a decorso puramente febbrile o con ittero più o meno grave è dovuta ad una infezione da leptospire.

Due di queste sono state finora da me accertate.

Una di esse è sierologicamente identica alla leptospira classica ubiquitaria, l'altra ha caratteri che la differenziano da questa e da molte altre varietà avvicinandola al gruppo delle leptospire locali.

*
* *

Aggiunta alla correzione delle bozze.

Nella stagione del taglio del riso dell'anno 1938 ho avuto occasione di accertare altri 22 casi di leptospirosi. Di questi 5 erano dovuti alla L. classica (3 con ittero, 2 senza ittero) e 16 alla leptospira locale. Uno invece non agglutinava che uno stipite di L. hebdomadis, con sintomatologia puramente febbrile, eguale a quella del fratello che lavorava con lui e che presentava una infezione da L. i-h. senza ittero, accertata batteriologicamente e sierologicamente.

Da questi ammalati ho ottenuto altri 12 stipiti di L. mitis e altri due stipiti di L. i-h, così che a tutt'oggi ho isolato e conservato nei successivi trapianti 20 stipiti di leptospire, 17 del tipo L. mitis, 3 del tipo L. i-h.

Sulla identificazione della leptospira mitis.

Le prove di confronto con alcuni stipiti avuti per cortesia del prof. Schüffner (Moskau V., Ballico, Andaman B., Salinem, Rachmat, Pomona) hanno dato risultato negativo. Avendo poi il prof. Schüffner gentilmente esteso le prove ad altri stipiti della sua collezione è apparso che uno stipite di L. Bataviae è del tutto identico alla leptospira da me isolata per primo in Italia.

Le prove eseguite dal prof. Schüffner e che molto cortesemente mi ha voluto mettere a disposizione hanno dato i risultati seguenti. Gli stipiti di L. mitis sono agglutinati dai sieri immuni verso L. Bataviae allo stesso titolo che questo stipite. Il siero immune verso L. mitis agglutina allo stesso titolo la L. Bataviae. Inoltre le prove di assorbimento delle agglutinine hanno pure dato risultato confermante l'identità di questi due stipiti. Il siero immune verso L. mitis dopo trattamento con L. Bataviae, non agglutina più la L. mitis.

Con uno stipite di L. Bataviae (Swart van Tienem) avuto dal Prof. Schüffner ho ripetuto le prove di agglutinazione con i sieri dei miei ammalati, rilevando che i risultati sono del tutto eguali a quelli ottenuti con la L. mitis.

Appare pertanto da questi risultati che esiste una identità sierologica completa tra questi due tipi di leptospire.

Il tipo di L. Bataviae venne isolato per la prima volta nel 1926 dai proff. Walch e Sosilo a Batavia e poi una seconda volta dal prof. Dinger nel 1932 da un ammalato e quindi nel 1938 da Mochtar Esseweld e Collier che per differenziarla dalla L. Javanica, che si riscontra solo nei ratti campagnoli, la indicarono col nome di L. Bataviae. La malattia presenterebbe nell'isola di Giava un carattere di maggiore gravità con una mortalità di poco inferiore a quella data dalla L. i-h. Ma conviene tener presente che la virulenza è un carattere così variabile da non bastare per differenziare due stipiti. Poichè questo tipo di leptospira è già stata precedentemente identificato converrà pertanto conservargli il nome di L. Bataviae col quale è stato indicato.

Per quanto riguarda l'ammalato il cui siero ha agglutinato solamente uno stipite di L. hebdomadis posso ora aggiungere che tale suo comportamento è stato confermato anche dalle ricerche del Prof. Schüffner il quale ha constatato che esso agglutina pure uno stipite Sejrö, una leptospira isolata in Danimarca da Borg Petersen e oggettivata come agente di una forma di leptospirosi tra i contadini di quella regione. Lo stipite Sejrö ha affinità sierologiche con la L. hebdomadis del Giappone e con L. hebdomadis delle Indie Olandesi, ma secondo Borg Petersen non sarebbe identificabile con nessuno di questi stipiti. È pertanto possibile che nel caso dell'a. da me osservato si tratti piuttosto di una leptospira tipo Sejrö la cui presenza nei ratti (mus spicilegus) è stata constatata in Danimarca. Ulteriori ricerche sulla sua presenza nei ratti o in altri animali di questa regione sono in corso.

RIASSUNTO.

Indagini sierologiche e batteriologiche sui malati mondariso (1938) e tagliariso (1937 e 1938), nei quali l'A. ha rilevato una forma morbosa febbrile itterica ed anitterica, dalle quali risulta che essa è dovuta a diverse leptospire di cui l'A. ha isolato due varietà. Una di esse è sierologicamente identica alla L. i-h (Inada) presente nei ratti del luogo, l'altra è una nuova varietà a tipo locale che l'A. denomina L. mitis e che ha pure riscontrato nei ratti locali. L'esame sierologico ha dimostrato che 24 casi (10 con ittero, 14 senza ittero) sono dovuti alla L. classica, ubiquitaria e 52 casi (1 ittero lieve, 3 subittero) alla leptospira locale.

Ulteriori ricerche dimostrano che questa è identica alla L. Bataviae e che una terza varietà, accertata sierologicamente in un caso, è affine alla L. hebdomadis e al tipo Sejrö.

Roma, 1939 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier. C. Frugoni, dir. - A. Pozzi, resp.

Anno XLVI Roma, 1° Settembre 1939 - XVII Num. 9

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Istituto di Anatomia Patologica e Batteriologia
di Hradec Králové (Cecoslovacchia)
Direttore: MUDr Antonín Fingerland

Contributo allo studio del reumatismo specifico. (1)
Lesioni arteritiche coronariche. Altre lesioni vasali. Lesioni tonsillari. Reumatismo specifico e scarlattina.

MUDr Antonín Fingerland e Dott. Federico Marconi (2)

I. — Introduzione.

I risultati delle indagini cliniche, anatomo-patologiche ed istologiche hanno mostrato che durante il decorso di molteplici malattie da infezione od intossicazioni, si presentano lesioni vasali, qualche volta assai gravi. I reperti anatomo-istologici vasali hanno anche contribuito alla spiegazione di sintomi clinici. Sono note, per es., in clinica le sindromi dolorose di tipo anginoso nei casi di compromissione reumatica delle arterie coronarie.

Lesioni vasali sono state trovate in molte malattie infettive: tifo esantematico e addominale, difterite, influenza, scarlattina, malattie setticopioemiche, eclampsia, endocardite, sifilide congenita ed acquisita, tubercolosi, encefalite melitococcica, febbre delle Montagne Rocciose, nella periarterite nodosa in cui sono il reperto fondamentale della malattia, nella pneumoconiosi, nell'intossicazione da sublimato corrosivo nei vasi intestinali;

(1) Gli AA. si riferiscono, come sarà detto nella discussione, al reumatismo articolare acuto (= poliartrite acuta reumatica, reumatismo infettivo, reumatismo infettivo specifico).

(2) Questo lavoro è stato dall'A. eseguito in collaborazione durante la sua permanenza in Cecoslovacchia nell'anno accademico 1937-38, in qualità di vincitore di una borsa di studio del Ministero dell'Educazione Nazionale.

importanti lesioni vasali sono state recentemente descritte nelle gravi ustioni seguite da morte [Zinzk (1)].

Uno di noi ha descritto gravi alterazioni arteriose in un soggetto con note speciali di reattività idiosincrasico-allergica, come danni del trattamento neosalvarsanico, [Fingerland (2)], la cui concezione era stata prima posta e sviluppata da Sikl (3) in un caso simile.

Nei riguardi del reumatismo specifico sono state descritte da alcuni AA. lesioni vasali. Rimandiamo per la parte storica dell'argomento all'interessante lavoro di Karsner e Bayless (4), riservandoci di accennare qui soltanto ad alcuni lavori che reputiamo particolarmente interessanti, e di discutere nell'interpretazione dei risultati le ricerche più attinenti all'argomento.

Già Rabé (5), nel 1902, nello studio di un caso di un bambino morto al primo attacco di reumatismo articolare acuto, aveva potuto constatare nelle arterie coronarie alterazioni che oggi vengono ampiamente confermate, consistenti in un ispessimento fibroso dell'intima ed in un edema mediale. Queste lesioni del caso di Rabé rappresentano due varie fasi forse di uno stesso processo morboso, la più antica caratterizzata dalle fibrosi intimali, la più recente delle alterazioni mediali, descritte come « stato reticolare della media ». Ma ambedue le lesioni non presentano l'impronta specifica reumatica che sembra essere stabilita dal nodo di Aschoff, più tardi descritto (1904). Però i reperti di Rabé sono stati ulteriormente confermati; egli aveva già prospettato la possibilità che le fibrosi vasali post-reumatiche possano forse più tardi evolvere in quadri molto simili all'arteriosclerosi. Di questa possibilità parlano anche Wiesel e Loevy (6) (1919) nel loro studio sulle lesioni dei vasi periferici nella insufficienza circolatoria acuta e cronica.

Il caso di Wätjen (7), che viene spesso citato come esempio delle lesioni arteritiche reumatiche, secondo la nostra opinione ha un'importanza di caso speciale perchè il reperto molto abbondante degli eosinofili e dei cristalli di Charcot-Leyden nei focolai morbosi miocardici fa pensare ad una forma speciale che ha molti punti di contatto con i casi descritti da Sikl (3) e da uno di noi [Fingerland (2)].

Il caso descritto da Roth (8) di aneurismi multipli per lesioni vascolari reumatiche, riguarda un uomo di 75 anni e l'etiologia reumatica, non essendo stata fatta l'autopsia, non ci sembra sufficientemente provata.

Karsner e Bayless (4) in uno studio dettagliato ed interessantissimo su 56 casi di reumatismo, riferiscono di avere regolarmente trovato lesioni irregolarmente distribuite, infiammatorie o fibrose, delle arterie coronarie, la cui natura specifica però non è precisabile. Secondo la loro opinione le fibrosi intimali hanno grande importanza nei riguardi della fibrosi miocardica, perchè il reumatismo predispone alla fibrosi precoce dell'albero coronarico e al quadro della sclerosi coronaria. Le coronarie subiscono nel reumatismo lesioni molto somiglianti alle lesioni endocarditiche e pericarditiche, a cui si associano gravi danni miocardici, specialmente nei riguardi dell'efficienza miocardica.

Gross, Kugel ed Epstein (9) riferiscono un importantissimo studio su 100 cuori di cosidetti « reumatismi attivi » (66), e « reumatismi inattivi » (34). Questi AA. concludono che le lesioni vascolari si trovano frequentemente nell'albero e nei rami coronarici nel reumatismo e distinguono 19 categorie di lesioni vasali, stabilendo anche la frequenza dei vari quadri patologici.

II. — Motivo delle ricerche.

Abbiamo creduto utile, sia dal punto di vista clinico che anatomo-patologico ,di riferire i reperti che abbiamo trovato in 3 casi di reumatismo specifico istologicamente provato. Lo studio di questi casi ci è sembrato importante per le seguenti ragioni:

1) Due casi sono morti al primo attacco della malattia reumatica. E' nota la rarità di questo reperto anatomico, come è affermato da Gräff (10) che su 6000 autopsie ha trovato soltanto un caso morto al primo attacco della malattia reumatica.

2) Lo studio delle lesioni vasali delle arterie coronarie e dei vasi di altri distretti dell'organismo (specialmente milza e polmoni).

3) Lo studio delle lesioni dei distretti tonsillare e faringeo.

4) La discussione in due dei nostri casi del possibile rapporto tra reumatismo specifico ed infezione scarlattinosa.

Riferiamo succintamente e soltanto nei loro dati positivi i protocolli clinici (1), autoptici e le descrizioni istologiche corredate delle microfotografie dei reperti più importanti e più caratteristici.

III. — DESCRIZIONE DEI CASI.

Caso I (2) — (Protocollo clinico n. 8421/36). Vyletalová Zdenka, di anni due e mezzo. Anamnesi familiare: *La madre è ricoverata in Ospedale con scarlattina.* Anamnesi patologica: All'età di un anno ha avuto pertosse e morbillo. Alla stessa età affezione infiammatoria di natura non precisabile all'apice del polmone destro.

La malattia attuale si è iniziata il 2 agosto 1936 quando la p. ha cominciato a presentare tumefazione delle ghiandole latero-cervicali a destra. Da allora la p. riposava male, aveva sussulti nel sonno, non aveva appetito. Il 5 agosto, di sera, è comparsa febbre, subito alta, fino a 39°,9, che è stata poi sempre presente con carattere continuo, sebbene con oscillazioni tra 38°,5 e 39°,5. Il 6 agosto vomito alimentare che si è ripresentato anche il giorno dopo. La p. aveva anche violenta cefalea, dolori agli arti inferiori e dolori addominali. Le feci, che nei giorni precedenti erano state diarroiche, si erano fatte normali.

Entra in ospedale il 7 agosto 1936.

Esame obbiettivo: Stato generale febbrile. Scheletro normalmente svilupppato. Stato di nutrizione discreto. Tessuto sottocutaneo conservato. Apparato linfo-ghiandolare indenne. Lingua coperta di patina bianca.

Torace: Apparato respiratorio: Soltanto sul lobo superiore destro ipofonesi alla percussione ed ivi all'ascoltazione respiro diminuito, aspro, ed accompagnato da rantoli.

Apparato circolatorio: Il limite superiore del cuore è al terzo spazio intercostale. L'azione cardiaca è regolare, i toni cardiaci netti. Il polso, di frequenza 133, è difficilmente palpabile.

Esami di laboratorio: Esame delle urine: negativo. Esame del sangue (7 agosto 1936: giorno dell'ingresso): Globuli rossi 4.240.000; Globuli bianchi 17.100; Hb. 70; Valore globulare 0.83; Granulociti neutrofili 73 %; Linfociti 20 %; Monociti 7 %.

Esame radioscopico del torace (7 agosto 1936, giorno dell'ingresso): Cuore e polmoni: nulla di patologico.

Decorso: La temperatura si è sempre mantenuta di carattere continuo, oscillando tra 37°,5 e 38°,5. Il polso è stato sempre frequente sui 140. Le condizioni generali si sono sensibilmente peggiorate.

14 agosto 1936: Esame radioscopico del torace: Nulla ai polmoni. Cuore mitrale, visibilmente dilatato, ingrandito a destra di 3 cm.; a sinistra arriva alla ascellare media. Polso sempre celere, molto frequente. Condizioni generali gravi.

Viene a morte il giorno 15 agosto 1936 alle ore 1 di notte.

(1) I protocolli clinici ci sono stati gentilmente messi a disposizione dal Doc. Dr. Ulrich, Direttore del Reparto di Medicina Interna.

(2) Questo caso è stato comunicato alla riunione dell'11 gennaio 1937 della Società Cardiologica di Cecoslovacchia, in Praga.

Diagnosi clinica: *Enorme dilatazione del cuore. Sospetto di intossicazione alimentare.*

Autopsia (Dott. Fingerland): 10 ore dalla morte. (Protocollo autoptico n. 233/36).

Cadavere di una bambina di 2-3 anni, di costituzione, statura e nutrizione normali. Arti inferiori senza edemi. Negli incisivi superiori si nota una carie superficiale, a striscia orizzontale, passante per tutta la superficie dentaria. Il primo molare inferiore destro ha una profonda carie. Non si trovano granulomi dentari.

Ambedue i polmoni sono liberi da aderenze, in ambedue le cavità pleuriche 50 cc. di liquido chiaro. Il tessuto polmonare al taglio è un po' edematoso. Le ghiandole ilari non sono aumentate di volume.

Il pericardio è visibilmente aumentato di volume, contiene almeno 20 cc. di liquido torbido. Il cuore è aumentato di volume; sulla superficie interna del pericardio e sull'epicardio si trovano placche fibrinose in parte organizzate. Le valvole del cuore destro sono del tutto sottili. Sotto l'endocardio parietale si trovano piccole formazioni nodulari, appena visibili ad occhio nudo, di colore bianco-grigiastro, a contorni sfumati, di poco sollevanti l'endocardio. Queste formazioni sono particolarmente visibili al disotto delle valvole semilunari, nell'endocardio parietale del ventricolo destro e specialmente nella muscolatura dell'orecchietta destra.

Il cuore sinistro è dilatato a forma di sacco. Sul margine della valvola tricuspidale e delle valvole semilunari si trovano molteplici escrescenze verrucose. Ambedue i muscoli papillari sono scolorati e di colore giallo-chiaro. Sotto l'endocardio parietale traspaiono le piccole formazioni puntiformi già descritte, di colore grigiastro. L'intima dell'aorta è dappertutto sottile. Il sangue che fuoriesce dalle cavità del cuore coagula spontaneamente.

Le ghiandole cervicali profonde sono aumentate di volume. La tonsilla destra sembra un po' ingrandita.

La milza è aumentata di volume (pesa 49 gr.). La capsula presenta apposizioni puntiformi di fibrina. Al taglio i follicoli sono numerosi ed aumentati di volume.

Il fegato è aumentato di volume. La capsula è coperta di apposizioni fibrinose. Le ghiandole portali sono aumentate di volume e fortemente edematose. I reni mostrano soltanto una modesta stasi circolatoria.

Cultura del sangue preso sterilmente dal cuore (n. di esame batteriologico 2348/36): negativa.

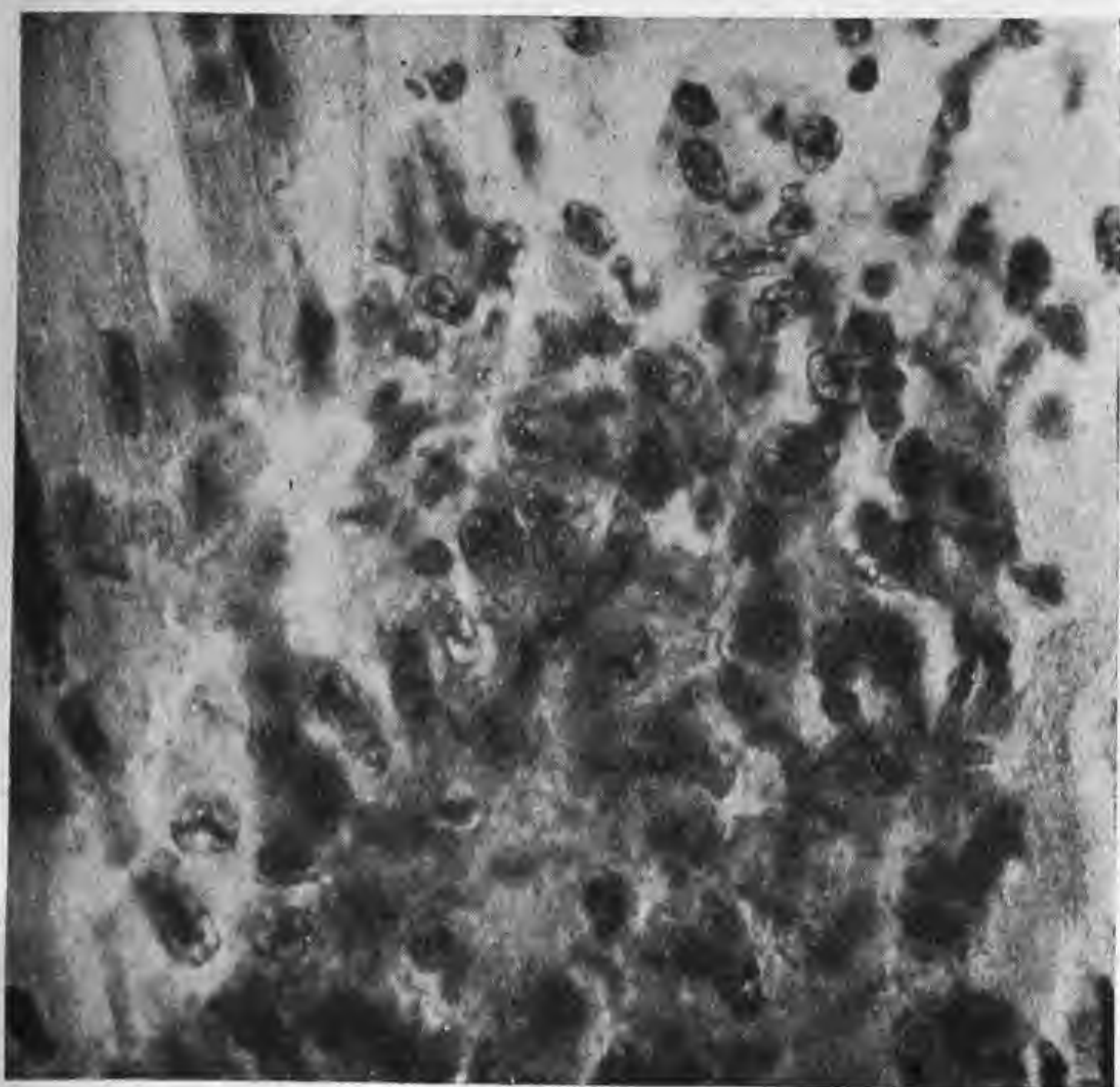
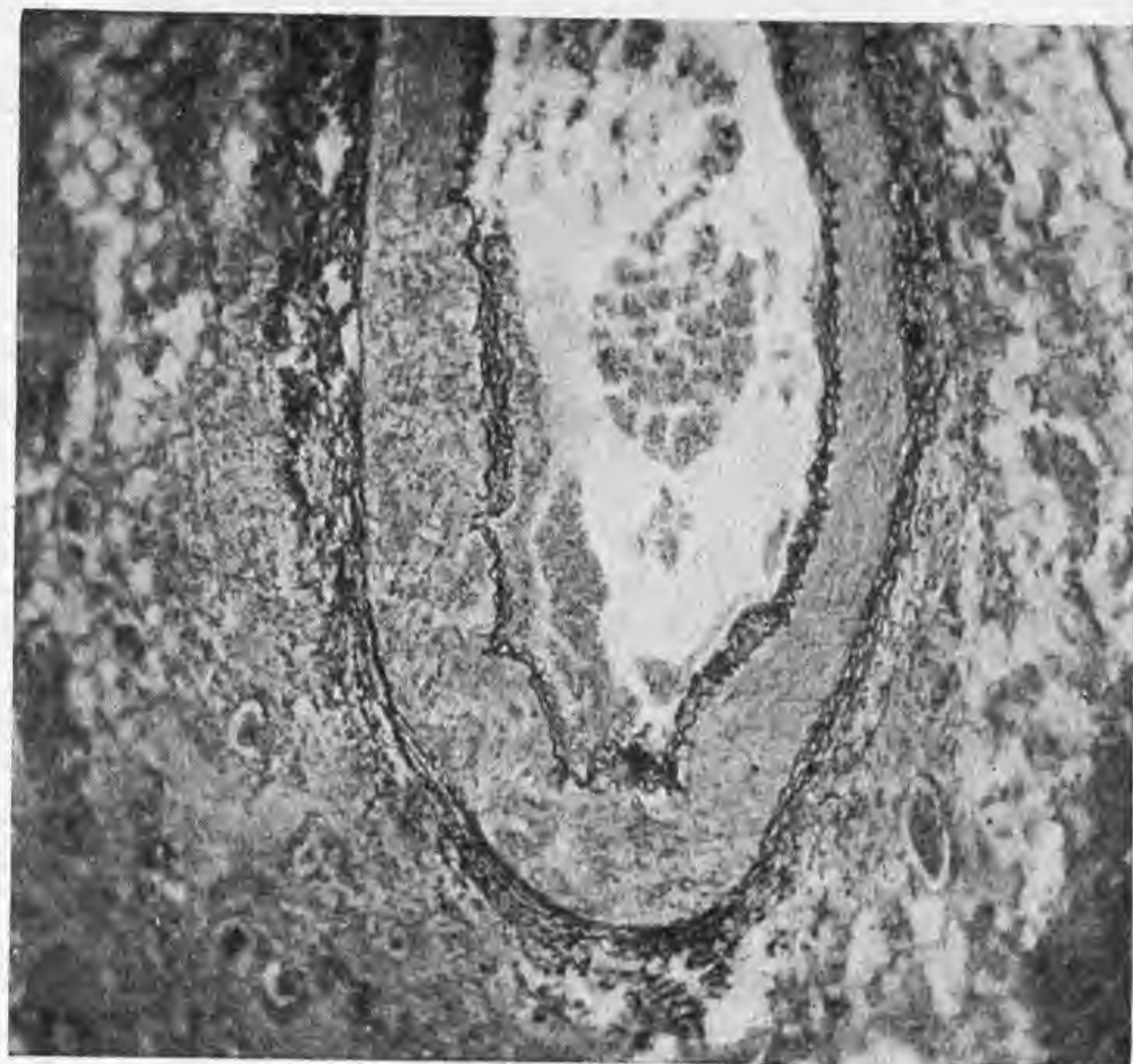
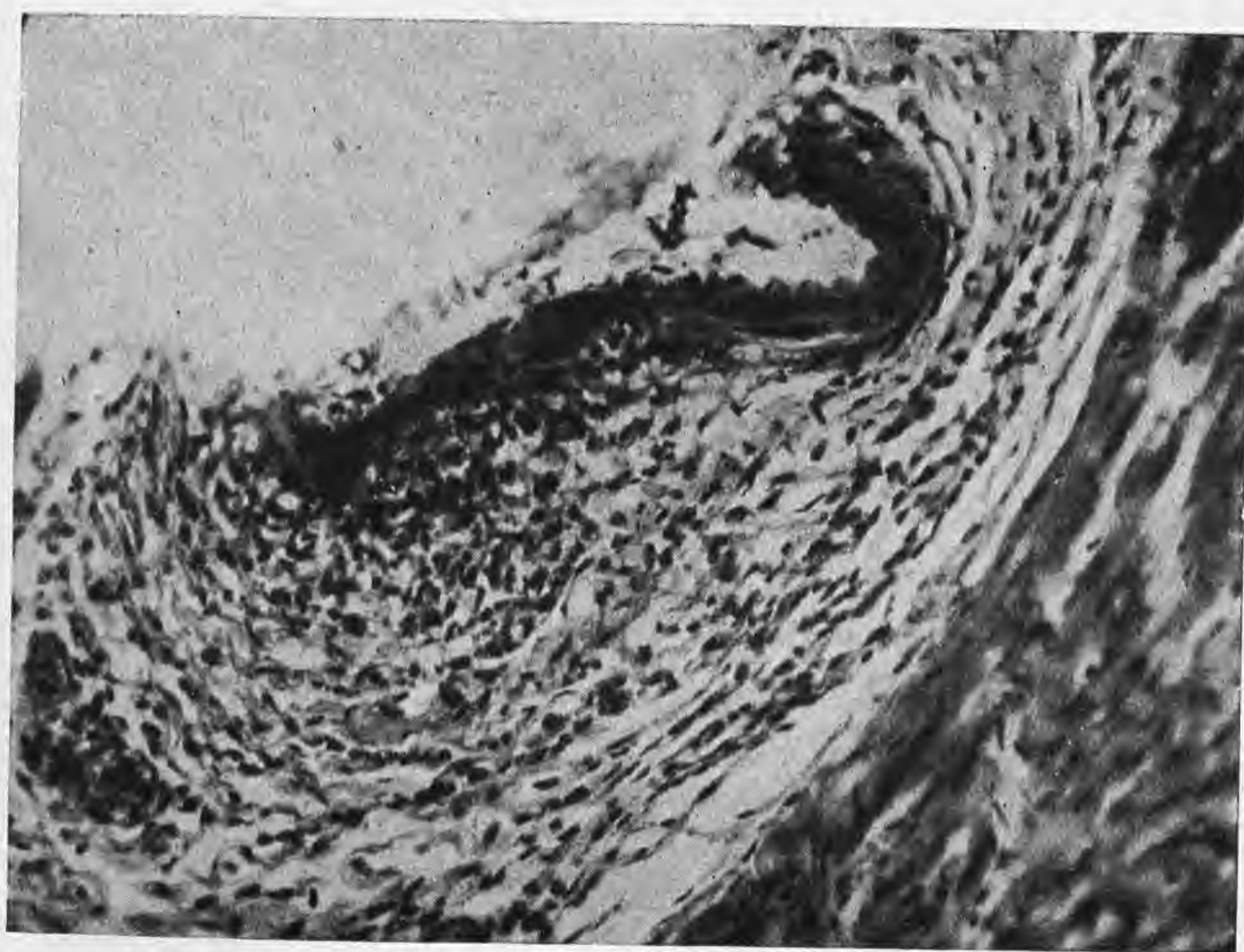
Cultura in brodo del liquido pericardico (n. di esame batteriologico 2349/36): negativa.

Diagnosi anatomica: *Endocardite verrucosa reumatica acuta. Miocardite reumatica. Dilatazione del cuore. Pericardite fibrinosa. Tumore di milza. Ingrandimento della tonsilla destra e delle ghiandole cervicali e portali. Venostasi acuta degli organi interni (polmoni, reni, fegato).*

Esame istologico (n. di esame istologico 6961).

Per l'esame istologico di questo, come dei casi seguenti, sono stati presi diversi pezzi di parti differenti del cuore, rene, fegato, pancreas, milza, tonsille, ghiandole cervicali e portali, ghiandola sottomascellare. I pezzi sono stati fissati nel liquido di Bouin, ed alcuni anche in formalina al 10 %. Le sezioni sono state colorate col metodo di Masson modificato (ematossilina, eritrosina, zafferano), e col metodo di Weigert per l'elastica.

Miocardio: Tra fasci muscolari del tutto normali, si trovano striscie di tessuto connettivo con edema accentuato. Nel connettivo interstiziale si trovano molto numerosi noduli, i quali si compongono di quelle cellule descritte da Aschoff e da Gräff come cellule specifiche. Queste cellule hanno protoplasma oscuro, basofilo, e nuclei ovoidi con una struttura cromatinica speciale. La cromatina sembra difatti essere accumulata lungo l'asse longitudinale dei nuclei. I noduli descritti, tipici noduli di Aschoff, sono in maggior parte in vicinanza dei vasi, e sono particolarmente numerosi alla base e nei corpi dei muscoli papillari. Nel centro di alcuni noduli, tra le cellule specifiche, si trovano formazioni filiformi o a trama, di colore rosso-pallido, che rifrangono più fortemente la luce quando si chiude il diaframma e che pensiamo possano trattarsi di trame fibrinose coagulate tra le cellule specifiche. (Caso I, fig. 1).

Qualche volta questi noduli si accumulano comprendendo tra loro parti di muscolatura miocardica, la quale mostra alterazioni degenerative, che in alcuni punti arrivano sino alla necrosi, a striscie, e che compromette non solo la muscolatura ma anche il tessuto connettivale. In questi punti si trova generalmente una rada infiltrazione

CASO I. - FIG. 1. — Nodulo di Aschoff del miocardio.
Colorazione ematossil.-eritros.-zaffer. Ingrandim. 900.
Il nodulo è costituito quasi esclusivamente da cellule istiocitarie con nuclei ovoidi. Nelle singole cellule la cromatina è particolarmente ammassata lungo l'asse maggiore nucleare. Nel centro del nodulo i contorni protoplasmatici sono sfumati e il protoplasma cellulare forma una massa granulosa a struttura reticolare, irregolare, leggermente basofila. Si vedono solo rari linfociti.

CASO I. - FIG. 2. — Sezione di arteria coronaria.
Colorazione per l'elastica secondo Weigert con leggera colorazione ematossil.-eritros.-zaffer. Ingrandim. 70.
L'avventizia è infiltrata per tutta la circonferenza arteriosa. La media e l'intima, che a destra della figura non mostrano alterazioni, a sinistra sono colpite da gravi lesioni infiammatorie. La media è edematizzata ed infiltrata di cellule. L'elastica interna è in alcuni punti spezzata. Il suo disegno, che in condizioni normali è ondulato come a destra della figura, a sinistra è gravemente compromesso.

CASO I. - FIG 3. — Sezione trasversale di un'arteria coronaria di medio calibro.
Colorazione ematossil.-eritros.-zaffer. Ingrandim. 200. a destra della figura il miocardio. Nel centro la parete arteriosa. Al confine tra media e avventizia evidente focolaio di infiltrazione infiammatoria la quale compromette l'avventizia ed in alcuni punti penetra anche nella media. L'intima sembra indenne.

di polinucleari in stato di picnosi. Questa alterazione è il fondamento della decolorazione grigio-giallastra degli apici dei muscoli papillari, descritta all'esame macroscopico. Nella stessa muscolatura si vedono alcuni fasci più intensamente colorabili, forse come segno dell'alterazione degenerativa che colpisce i fasci muscolari stessi.

I noduli di Aschoff in quantità assai grande seguono la vicinanza dei vasi e si trovano anche nel grasso sottoepicardico. In questo grasso, oltre ai noduli di Aschoff, si trovano frequenti infiltrati composti di linfociti, di pochi neutrofili, e di piccolissima quantità di eosinofili. Questo tessuto così infiltrato è penetrato da una zona di fibroblasti formanti una grande quantità di fibre non ancora ordinate. Dopo questa zona, procedendo verso la cavità pericardica, si trova una zona di trame fibrinose. In alcuni punti l'epicardio non è così gravemente infiltrato; la sua membrana basale è conservata e coperta di cellule endoteliali alterate, ma ancora conservate. Su queste è accollata la zona già descritta di trame fibrinose

Tra gli spazi delle trame fibrinose raccolte sulla superficie pericardica si trovano dei punti nei quali è contenuta una sostanza, come fine polvere, di colore grigiastro, con piccolissime formazioni puntiformi, la cui identità non è possibile stabilire e che forse è possibile spiegare come dovute alla iniziale deposizione calcarea.

Vasi coronarici: Le lesioni dei vasi coronarici sono veramente imponenti non solo nei rami principali, ma anche nei rami più sottili. Le alterazioni vasali sono sparsamente localizzate e non diffuse, ma non pertanto sono evidentemente importanti. In un ramo coronarico piuttosto grande abbiamo trovato edematizzazione ed infiltrazione cellulare della media, spezzettamento dell'elastica interna ed infiltrazione cellulare sottoendoteliale (Caso I, fig. 2). In un altro ramo piuttosto grande abbiamo trovato infiltrazione infiammatoria interessante l'avventizia (Caso I, fig. 8) e penetrante nella media (Caso I, fig. 3). In un'altra arteria di medio calibro si può vedere nella media, per circa la metà della parete arteriosa, un infiltrato infiammatorio; e la colorazione delle fibre elastiche dimostra o una perdita della colorabilità delle fibre elastiche o una scomparsa delle fibre stesse (Caso I, fig. 4). Tutte queste alterazioni localizzate possono essere descritte come caratteristiche di una panarterite.

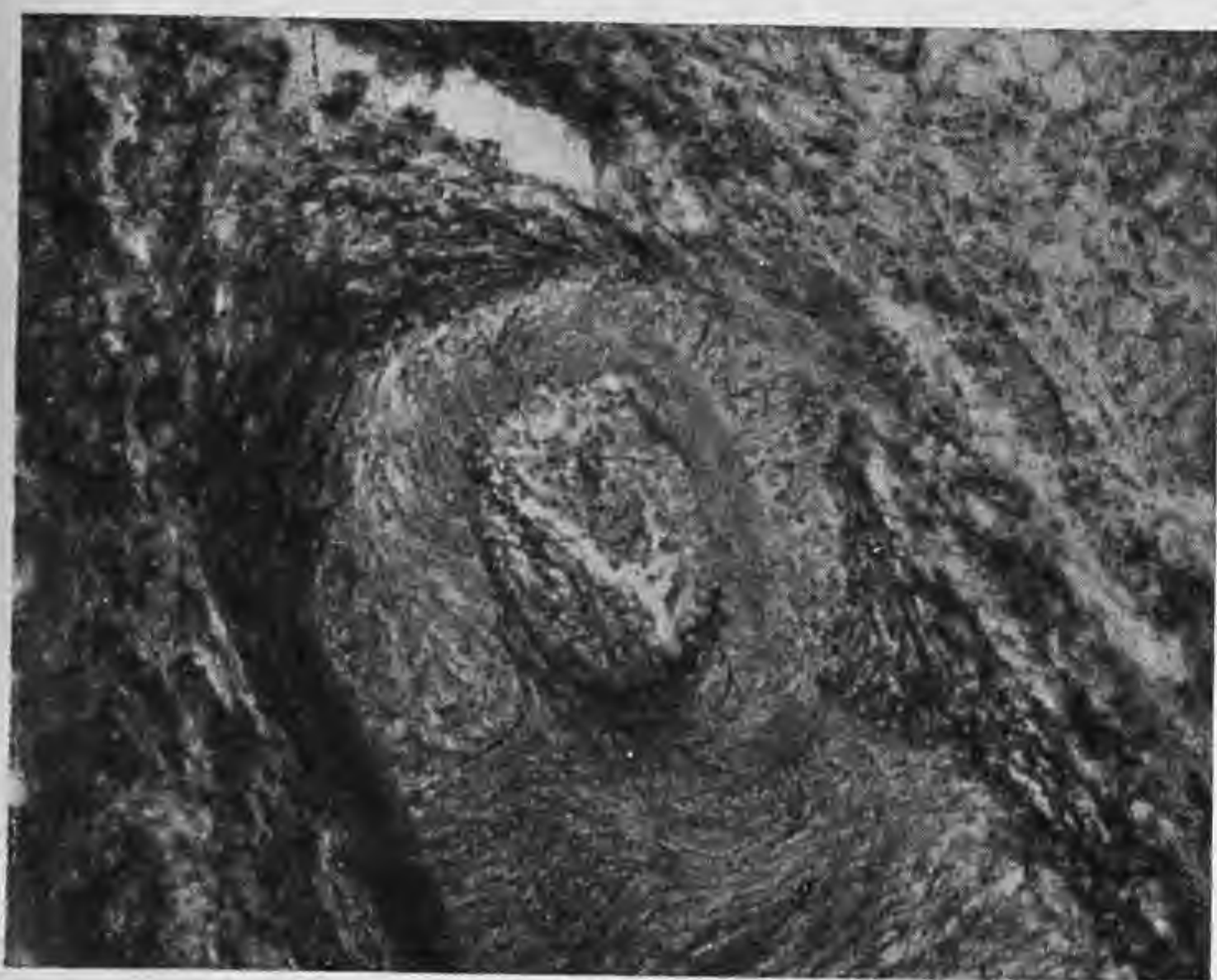
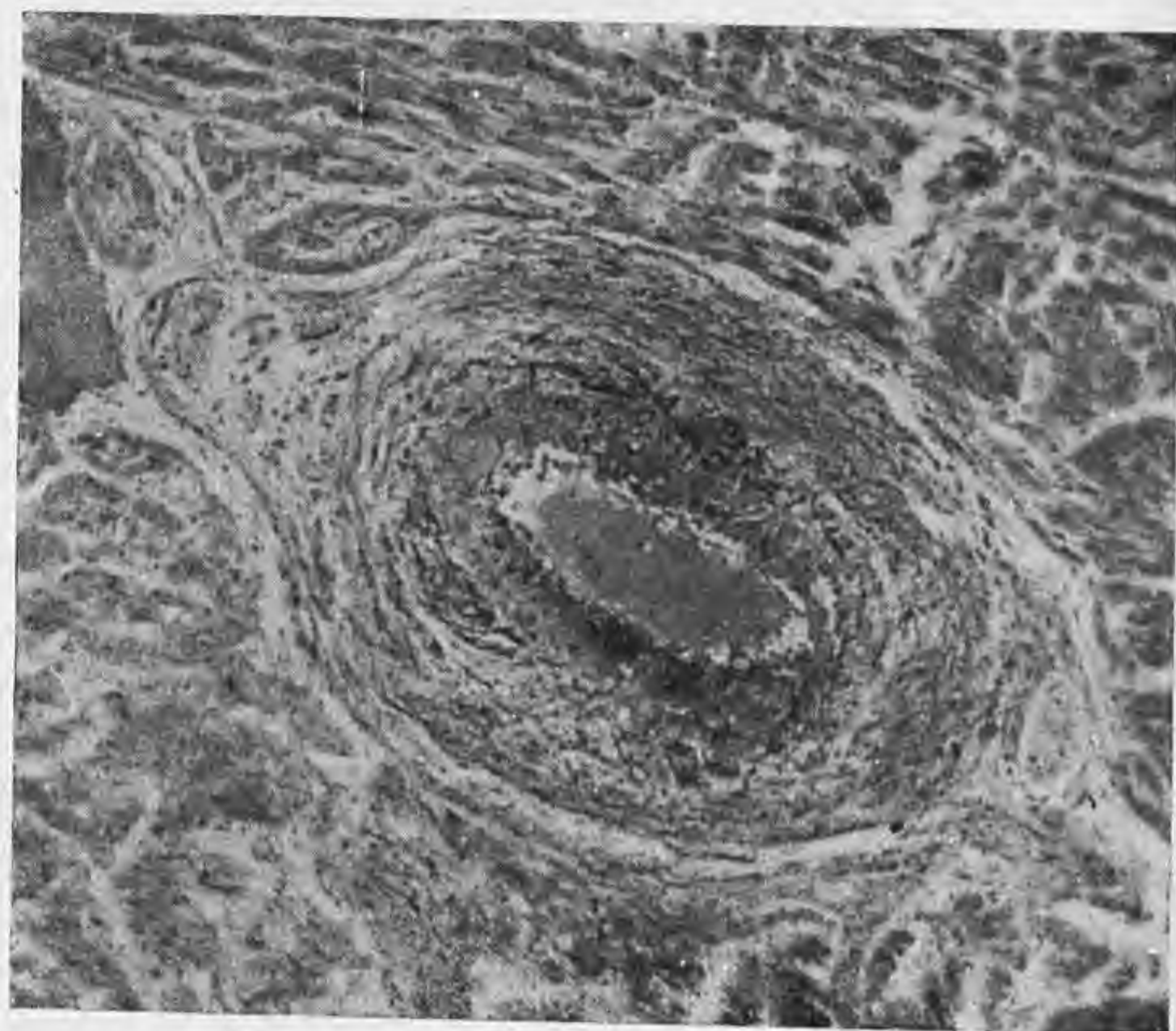
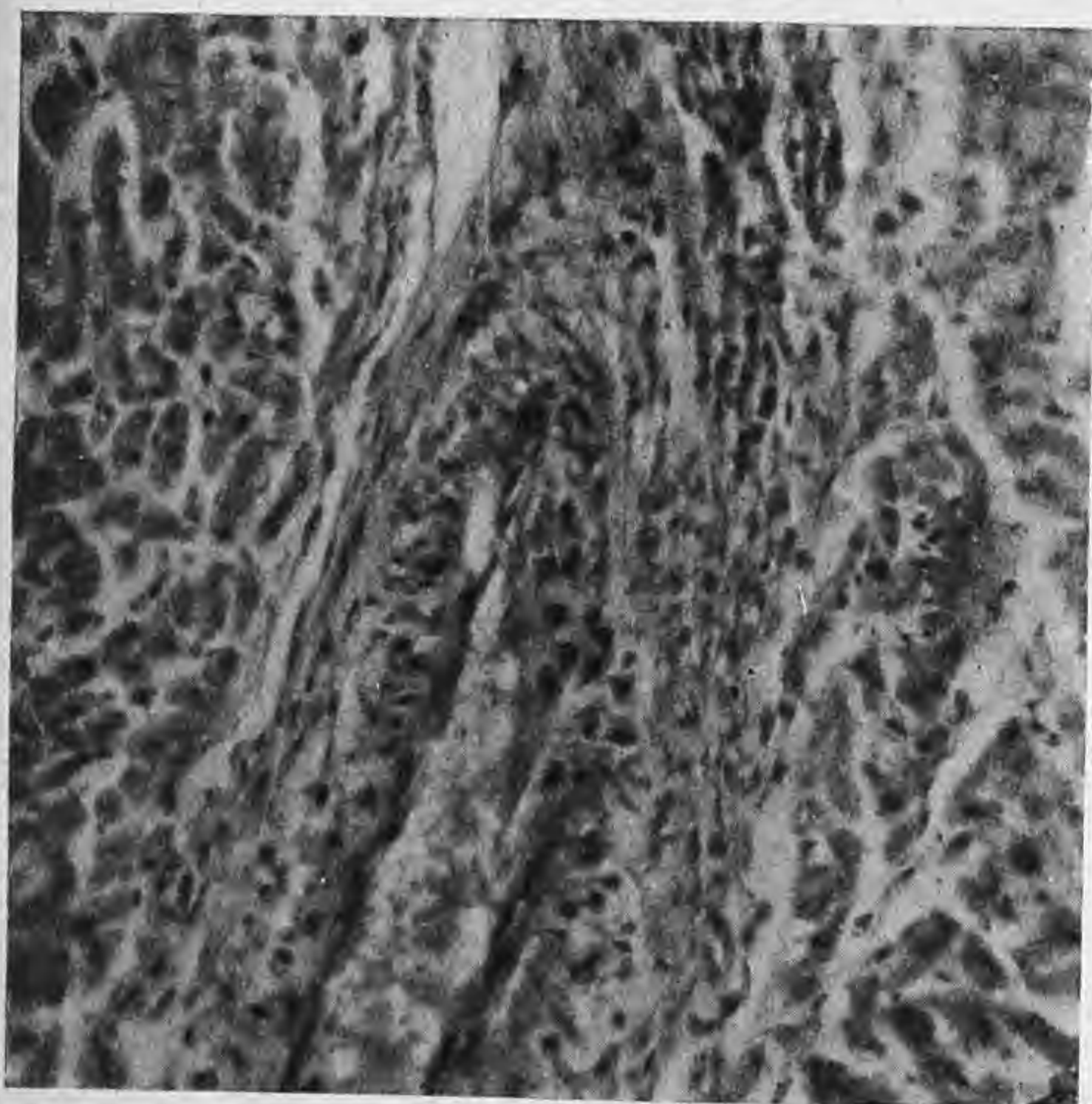
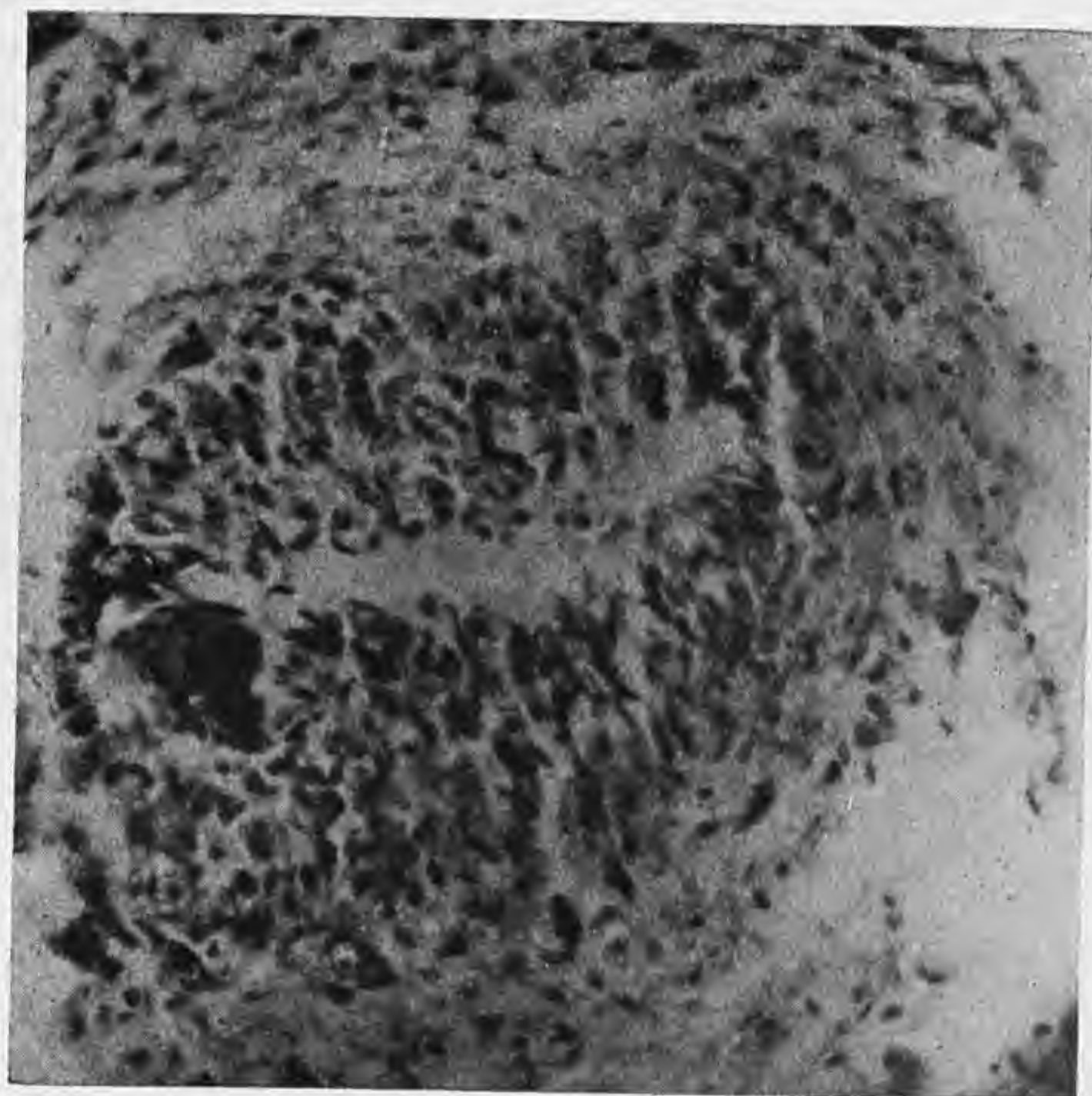
In un altro vaso di medio calibro abbiamo trovato edematizzazione, infiltrazione e spezzettamento dell'elastica interna e dell'elastica esterna. All'indentro dell'elastica interna così spezzettata si trova una massa omogenea, costituita da un ammasso eosinofilo, somigliante a fibrina precipitata (Caso I, fig. 5). Questa zona è ancora coperta dall'endotelio, e sembra si tratti dello stesso quadro descritto da alcuni AA. (Holsti, Gross, ecc.) come « endoarterite verrucosa». (Caso I, fig. 5). La pervietà dell'arteria è ancora conservata.

In un più grande numero di arterie i noduli di Aschoff sono localizzati nel rivestimento avventiziale, ma in alcune arterie le cellule specifiche che li compongono penetrano fino nella media (Caso I, fig. 6).

Si trovano anche arterie, la cui avventizia è infiltrata da linfociti, e da leucociti, che presentano edema della media, proprio come nella descrizione di Rabé (« stato reticolare della media»), ed altre arterie che presentano già nella loro struttura muscolare della media i segni della metallassi (disordine delle direzioni delle cellule muscolari) secondo la descrizione di Gross, Kugel ed Epstein (9), (Caso I, fig. 7).

Mucosa faringea e tonsillare: La mucosa faringea in alcuni punti mostra la presenza di infiltrazioni nella sottomucosa, costituite da linfociti, leucociti, i quali in alcuni punti infiltrano anche l'epitelio stesso, che ivi è edematizzato. Questi reperti sono particolarmente frequenti nelle cripte tonsillari, dove si trovano leucociti accumulati e tra loro fibrina coagulata. I noduli linfatici di germinazione non sembrano essere alterati.

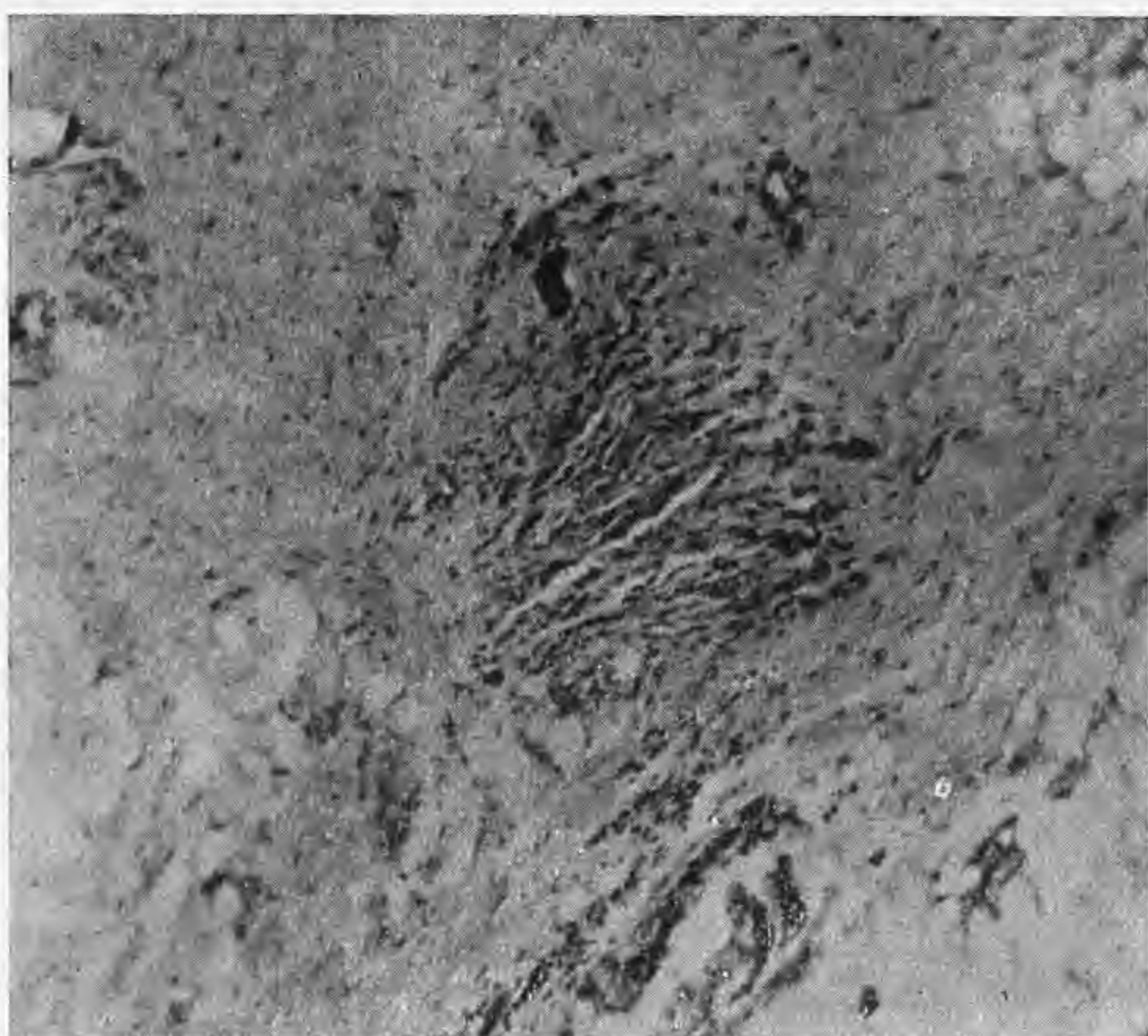
Nel tessuto peritonsillare si trovano molti noduli specifici costituiti da cellule fusiformi e chiaramente da fibroblasti e da fibrociti Il protoplasma di queste cellule fusiformi è qualche volta un po' oscuro, i loro nuclei ovoidi sono spesso un po' picnotici. Molti di questi noduli si trovano nella capsula tonsillare, tra il tessuto linfatico e la muscolatura faringea peritonsillare (Caso I, fig. 9).

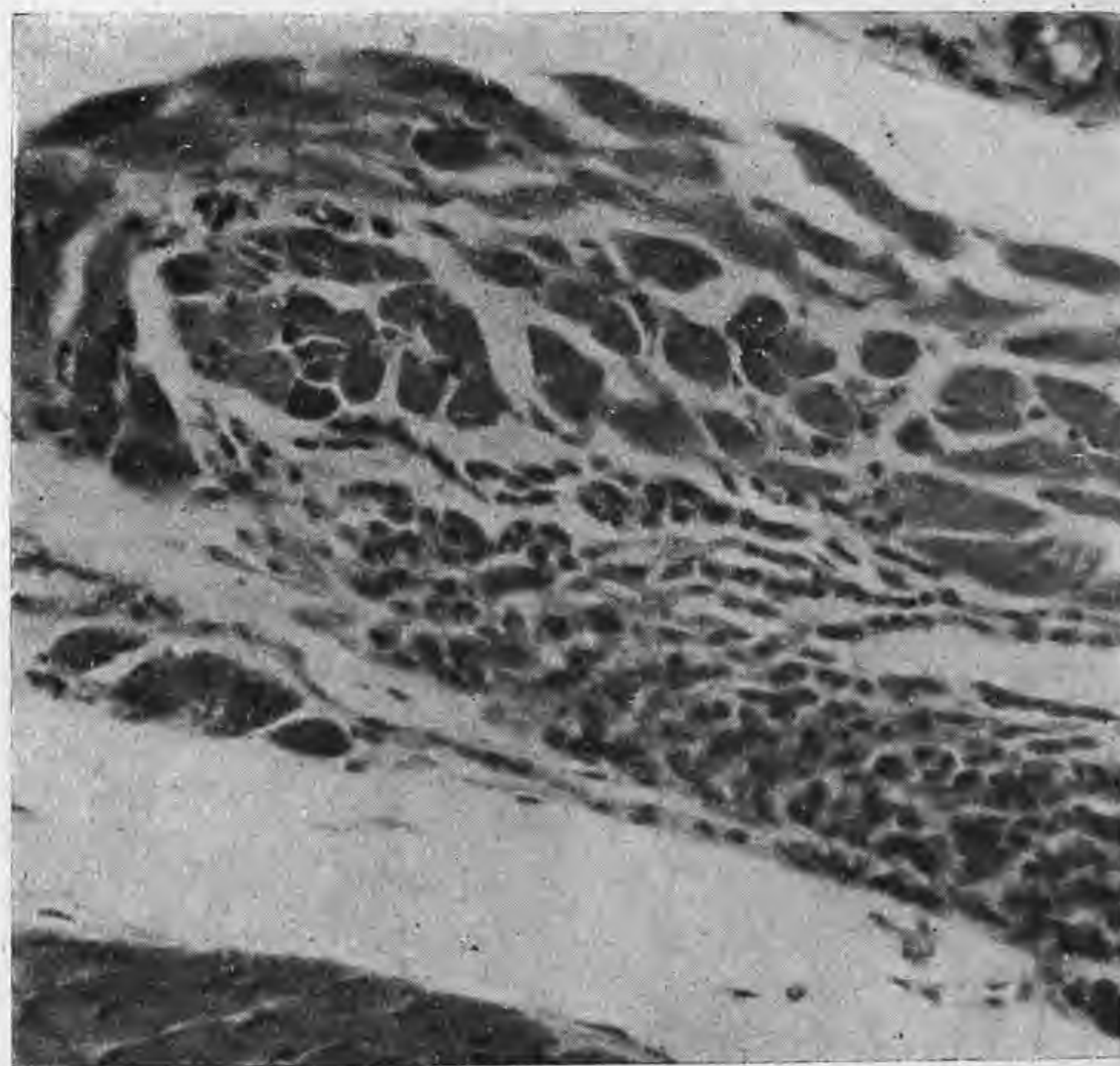
Nelle vicinanze di alcuni noduli ed anche dentro i noduli stessi si vede una edematizzazione del tessuto che colpisce specialmente il tessuto connettivo vicino. Questi noduli si trovano anche nel tessuto connettivo faringeo (Caso I, fig. 10) e nella muscolatura faringea (Caso I, fig. 11) e qualche volta abbracciano alcuni fascicoli muscolari i quali sono in stato di degenerazione visibile specialmente per la diminuzione del diametro delle fibre muscolari, per la loro omogeneizzazione e per la loro più intensa

CASO I. - FIG. 4. — Sezione di arteria coronaria di medio calibro.
Colorazione per l'elastica secondo Weigert, con leggera colorazione ematossil.-eritros.-zaffer. Ingrandim. 100. Nella metà destra della parete arteriosa completa distruzione e scomparsa dell'elastica interna che nella restante circonferenza arteriosa è ancora visibile ma alterata. In corrispondenza della parte in cui l'elastica è distrutta, la media è sede di necrosi e di infiltrazione cellulare. L'avventizia presenta anche infiltrazione infiammatoria.

CASO I. - FIG. 5. — Sezione di un ramo coronario intraparietale di piccolo calibro.
Colorazione per l'elastica secondo Weigert, con leggera colorazione ematossil.-eritros.-zaffer. Ingrandim. 100. L'avventizia è sede di abbondante infiltrazione cellulare come anche la media che è edematizzata. L'elastica interna è spezzata e quasi completamente distrutta. All'interno di essa precipitazione di massa fibrinoide coperta dall'endotelio intimale alterato. Il lume è diminuito di volume ma conservato. Il processo riproduce la lesione verrucosa valvolare (*endoarterite verrucosa* Holsti, Karsner e Bayless, Gross, Kugel ed Epstein).

CASO I. - FIG. 6. — Sezione longitudinale di una arteria coronaria di medio calibro.
Colorazione ematossil.-eritros.-zaffer. Ingrandim. 200. Al disopra della sezione arteriosa un nodulo di Aschoff. La parete dell'arteria mostra alterazioni delle cellule muscolari della media, che superiormente e a destra suggeriscono l'idea di una metamorfosi delle stesse cellule muscolari in cellule costituenti un altro nodulo di Aschoff.

CASO I. - FIG. 7. — Sezione trasversale di arteria miocardica di medio calibro.
Colorazione ematossil-eritros.-zaffer. Ingrandim. 200. Le cellule intimali e mediali, staccate l'una dall'altra, dimostrano la profonda alterazione della parete (*metallassi* degli AA. americani). La normale direzione tangenziale degli elementi muscolari della media è così sconvolta che gli elementi sembrano assumere una disposizione radiale. L'avventizia non sembra particolarmente compromessa.

Caso I. - Fig. 8. — Sezione di arteria coronaria di piccolo calibro.

Colorazione per l'elastica secondo Weigert, con leggera colorazione ematossil.-eritros.-zaffer. Ingrandim. 100. L'avventizia è edematizzata e infiltrata di cellule. La media e l'elastica interna sembrano non presentare alterazioni. La malattia non colpisce sempre tutti gli strati della parete vasale.

Caso I. - Fig. 9. — Sezione di capsula tonsillare.

Colorazione: ematossil.-eritros.-zaffer. Ingrandim. 200. Nella parte superiore e a destra tessuto linfatico normale. Nella parte inferiore e a sinistra muscolatura dell'istmo delle fauci. Al centro tra capsula connettivale tonsillare e tessuto muscolare un nodulo specifico cosiddetto « Primrinfekt » di Gräff. Le cellule costituenti il nodulo son fusiformi e comprendono tra loro fibre muscolari che sono in stato di degenerazione. È da notare la grande povertà in queste formazioni di linfociti, leucociti e plasmacellule, ecc., elementi che generalmente si trovano in quasi tutti gli altri processi infiammatori.

Caso I. - Fig. 10. — Tessuto connettivale faringeo.

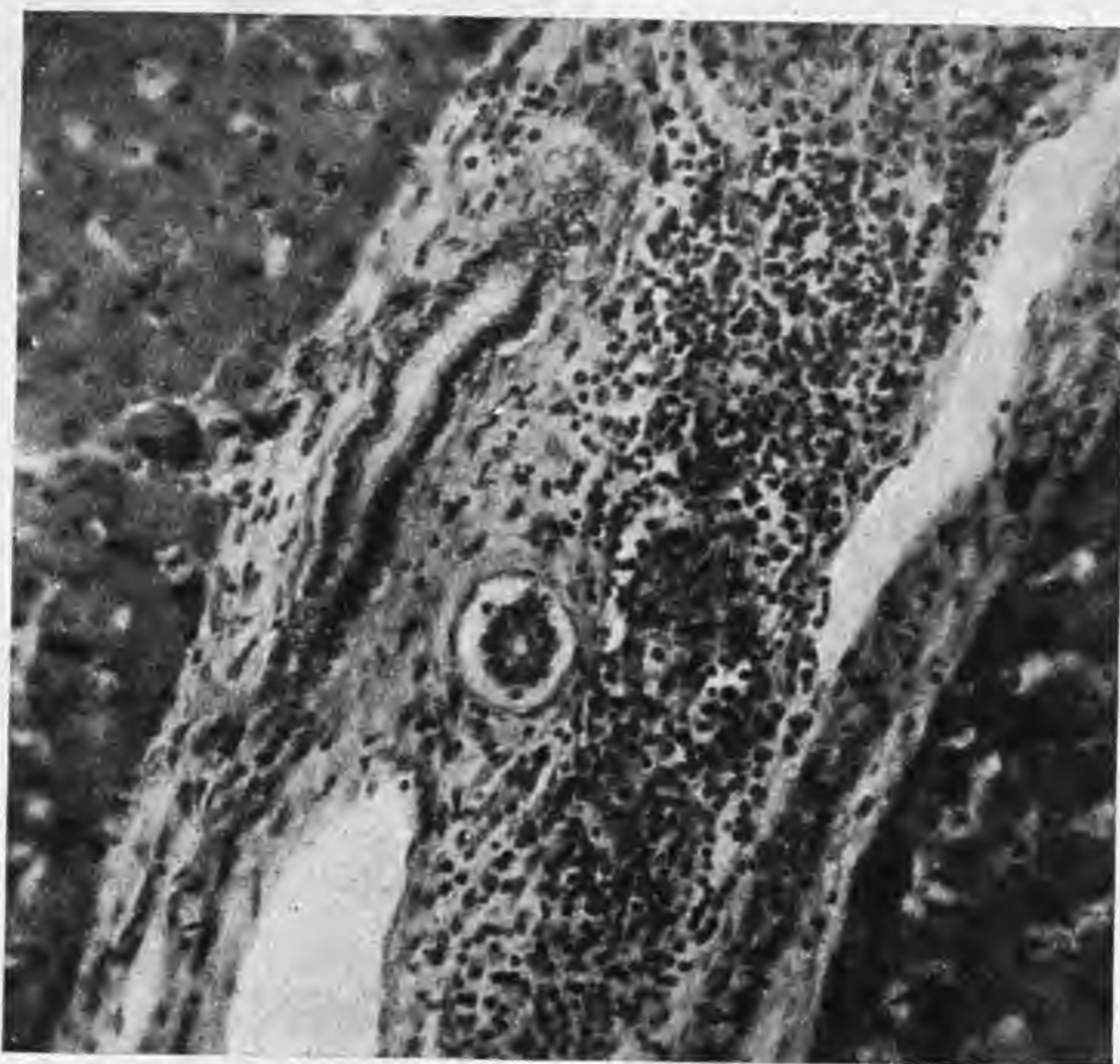
Colorazione: ematossil.-eritros.-zaffer. Ingrandim. 100. Nodulo specifico nel tessuto connettivale del faringe costituito quasi esclusivamente da cellule fibroplastiche, a protoplasma allungato, basofilo. Caratteristici sono gli spazi allungati esistenti tra le cellule specifiche. Queste fessure si trovano molto frequentemente nei noduli specifici extramiocardici.

Caso I. - Fig. 11. — Muscolatura faringea con nodulo specifico.

Colorazione: ematossil.-eritros.-zaffer. Ingrandim. 200 Nella parte superiore la muscolatura faringea. Subito sotto di essa l'ammasso cellulare specifico, costituito da cellule istiocitarie con protoplasma basofilo, allungato nelle cellule periferiche.

colorabilità con eritrosina. I noduli si trovano spesso nella vicinanza delle arterie e la media di queste è colpita da edematizzazione.

Alcuni noduli sono costituiti da cellule con nuclei assai grandi, irregolari, con protoplasma basofilo, di varia forma. Queste cellule nello stesso nodulo passano per una scala di forme di transizione fino a cellule fusiformi che sono identiche a quelle che costituiscono gli altri noduli specifici già descritti.

Nelle piccole ghiandole salivari faringee non si trova nessuna alterazione ad eccezione di alcuni noduli ed accumuli perivascolari costituiti da linfociti, leucociti e cellule plasmatiche. Questi noduli sono classificati da Gräff come noduli aspecifici.

Riassumendo troviamo nella mucosa faringea e specialmente nella tonsilla diversi punti localizzati di infiltrazione della mucosa. Troviamo una tonsillite lacunare non molto accentuata, caratterizzata dall'accumulo di leucociti e di fibrina nelle cripte, ed un gran numero di noduli specifici costituiti da cellule con protoplasma oscuro trapassanti in cellule fibroplastiche, nella capsula tonsillare ed anche nella muscolatura

Caso I. - Fig. 12. — Sezione di fegato.
Colorazione: ematossil.-eritros.-zaffer. Ingrandim. 200.
Nel tessuto interstiziale interlobulare, oltre ai vasi linfatici e ai condotti biliari, si vede un nodulo costituito da linfociti e con una zona centrale in cui le cellule dimostrano alterazioni della colorabilità del loro protoplasma come segno di fenomeni degenerativi più accentuati.

faringea. Qua e là, specialmente nelle ghiandole salivari faringee, si trovano alcuni noduli aspecifici costituiti da linfociti.

Milza: Nella capsula della milza le cellule peritoneali sono ben conservate ad eccezione di alcuni punti in cui si trovano formazioni bottoniformi costituite da trame fibrinose tra loro variamente intrecciate e comprendenti cellule di varia forma, rapppresentate da leucociti e linfociti bene distinguibili ed anche da altre formazioni cellulari non bene identificabili. Si vedono anche nell'interno di queste formazioni fibrinocellulari delle cellule fusiformi, le quali forse manifestano l'iniziarsi locale della organizzazione. In corrispondenza di queste formazioni l'endotelio peritoneale è distrutto.

Nel tessuto splenico si vedono i seni pieni di sangue. Qua e là si vede chiaramente l'eritrofagocitosi. Gli eosinofili sono in alcuni punti numerosi, ma nella maggior parte del tessuto splenico non sono ugualmente distribuiti. Nei vasi splenici non abbiamo trovato alterazioni degne di nota.

Fegato: Mostra in alcuni lobuli dilatazione dei seni che sono pieni di sangue, come segno di stasi venosa terminale. Il contenuto leucocitario nei seni è aumentato. Le cellule epatiche non sembrano essere alterate. Qua e là nella capsula fibrosa glissoniana si trovano rari noduli costituiti da linfociti (noduli aspecifici, Caso I, fig. 12).

In un ramo arterioso epatico di medio calibro si trova una notevole edematizzazione della media, le cui cellule muscolari sono distaccate, e tra loro si vedono spazi vuoti di forma irregolare (edema mediale, « stato reticolare della media » di Rabé).

Reni: Non si trovano alterazioni degne di nota ad eccezione di un nodulo nel tessuto connettivo e nell'avventizia di una arteria di medio calibro. Questo nodulo è costituito da fibroblasti e da fibrociti ed anche da linfociti, e nel suo centro si trova una piccola vena. Anche questo nodulo può classificarsi come aspecifico, sebbene in alcuni suoi punti la presenza dei fibrociti possa ricordare la costituzione del nodulo specifico.

Ghiandole cervicali: Mostrano il quadro del cosidetto catarro del seno, perchè le cellule endoteliali hanno protoplasma allargato e che riempie in gran parte i seni linfatici. Alcune cellule reticolo-endoteliali mostrano il loro nucleo non bene colorato e che ha perduto il normale disegno di cromatina, mentre altre cellule della stessa specie conservano il normale disegno di cromatina.

Ghiandola sottomascellare: Nella ghiandola salivare sottomascellare non si trovano alterazioni. Nella muscolatura della base orale del muscolo milojodeo abbiamo trovato un nodulo costituito soltanto da fibroblasti, localizzato tra le fibre muscolari.

Ghiandole portali: Nelle ghiandole suddette si vede soltanto un quadro di stasi linfatica e venosa, ma non si mette in evidenza nessuna alterazione infiammatoria.

Caso I. — Riassunto. — *Bambina di due anni (la cui madre è malata di scarlattina con i sintomi del reumatismo scarlattinoso), è colpita da una malattia acuta: tumefazione delle ghiandole cervicali, vomito, cefalea, dolori articolari e addominali, diarrea, febbre e dilatazione di cuore. Muore in stato di insufficienza cardiaca dopo* 13 *giorni. L'autopsia e le altre indagini anatomo-istologiche rivelano che si tratta di reumatismo specifico. Si trovano, visibili già ad occhio nudo, noduli puntiformi grigiastri, sottoendocardici e miocardici, miomalacia dei muscoli papillari, endocardite verrucosa recente, pericardite, perisplenite e periepatite fibrinose. Gli esami batterologici e culturali del sangue e del liquido pericardico post-mortem sono risultati negativi. Istologicamente si sono trovati noduli specifici nel tessuto peritonsiliare e faringeo, noduli di Aschoff nel cuore, edema parcellare interstiziale, e più o meno gravi sparse lesioni arteritiche delle coronarie. Queste lesioni si sono dimostrate tutte di recente formazione e di varia forma (infiltrazione avventiziale, infiltrazione mediale, distruzione quasi completa della parete arteriosa, endoarterite verrucosa, spezzettamento e scomparsa dell'elastica, metallassi nella media).*

Caso II. — (Protocollo clinico n. 10224/37).

Volák Zdenek, di anni 9, scolaro.

Anamnesi familiare e fisiologica: Nulla di notevole.

Anamnesi patologica: Non ha mai avuto malattie degne di nota fino alla malattia attuale.

Ai primi del mese di agosto 1937 ha avuto angina tonsillare. Fin dai primi di settembre 1937 ha cominciato ad avvertire dolori articolari alle estremità inferiori ed anche all'articolazione del polso destro. Man mano prima il ginocchio destro, poi le due articolazioni tibio-tarsiche hanno cominciato a tumefarsi. Da due giorni anche l'articolazione del polso destro ha cominciato a gonfiarsi, mentre già da circa 15 giorni, di tanto in tanto, si sono presentate modiche elevazioni di temperatura. Il 7 settembre ha avuto vomito.

Entra in ospedale il giorno 9 settembre 1937.

Esame obbiettivo: Condizioni generali e nutrizione buone. Muscolatura normalmente sviluppata. Dentatura in buone condizioni. Ghiandole sottomascellari di destra palpabili. Naso-faringe senza alterazioni.

Cuore: Nei limiti normali. Attività cardiaca regolare. Primo tono impuro e seguìto da un breve rumore di soffio su tutti i focolai di ascoltazione. Secondo tono rinforzato sulla polmonare. Polso 102. Pressione 95/60. La punta batte al V spazio intercostale. Fegato e milza nei limiti normali.

Arti: Le articolazioni radio-carpiche sono discretamente tumefatte e dolenti, spontaneamente ed alla palpazione. Anche il ginocchio destro e l'articolazione tibio-tarsica destra sono gonfie e dolenti.

Esami di laboratorio: Esame delle urine completamente negativo; Esame del sangue. Globuli rossi 3.630.000; Globuli bianchi 10.000; Hb. 76; Valore globulare 1,05; Granulociti neutrofili 44 %; Granulociti eosinofili 2 %; Granulociti basofili 1 %; Linfociti 53.

Decorso: La temperatura che nei primi giorni si manteneva tra 37°,5 e 38°,5 è andata, come per lisi, diminuendo nei giorni successivi di degenza all'ospedale, ed ha subìto un innalzamento il giorno stesso della morte. Il polso è andato sempre aumentando di frequenza durante il periodo di degenza all'ospedale, da 90-95 fino a 120 nei giorni immediatamente precedenti il decesso, nei quali è anche comparsa aritmia. C'è stata sempre ipotensione.

10 settembre 1937: Il p. lamenta una riacutizzazione dei dolori articolari.

12 settembre 1937: I dolori articolari sono scomparsi. La pressione arteriosa è bassa.

24 settembre 1937: Il p. avverte palpitazioni cardiache.

25 settembre 1937: Le tonsille sono aumentate di volume, congeste, criptiche.

28 settembre 1937: Vomito subitaneo nella mattina.

29 settembre 1937: Sensazione soggettiva di palpitazione cardiaca. Tachicardia. Sdoppiamento del primo tono. Soffio presistolico e sistolico.

1 ottobre 1937: Soffio diastolico evidente. Il fegato deborda di un dito e mezzo trasverso dall'arcata costale.

6 ottobre 1937: Soffio diastolico imponente. Secondo tono accentuato. La palpazione del fegato è dolorosa.

9 ottobre 1937: Soffio sistolico imponente con propagazione all'ascella. Articolazioni indolenti. Non edemi.

10 ottobre 1937: Stato di notevole aritmia. Alle ore 17 collasso circolatorio: polso piccolo, appena palpabile, pallore, tendenza al vomito. Lo stato peggiora rapidamente: pallore imponente, estremità fredde.

Il p. muore alle ore 7,15 del giorno 11 ottobre 1937.

Diagnosi clinica: *Poliartrite reumatica acuta. Peri-endo-miocardite reumatica. Aritmia. Anemia. Insufficienza cardiaca.*

Autopsia (Dott. Hub) quattro ore dalla morte. (Protocollo autoptico n. 314/37).

Cadavere di un fanciullo di statura alta, in stato di nutrizione scaduta. Cute pallida. Congiuntive pallide. Muscolatura atrofica. Dentatura normale. Le articolazioni del gomito destro, ginocchia e piedi sono tumefatte.

Torace: In entrambe le cavità pleuriche abbondante liquido chiaro. Il polmone destro, atipicamente diviso in cinque lobi, è libero. Al taglio il tessuto è poco aerato, alla pressione cola liquido aerato abbondante. Il polmone sinistro presenta aderenze del lobo superiore anteriormente e della metà del lobo inferiore. Le ghiandole linfatiche ilari non sono aumentate.

Cuore: Il pericardio è aderente in tutta la sua superficie con l'epicardio mediante aderenze difficilmente distaccabili. Il cuore è grande: 10×11×5 e mezzo. Cuore sinistro contratto; il cuore destro è dilatato come un sacco con trombi elastici postmortali. Nessuna alterazione della bicuspide, tricuspide e delle semilunari aortiche e polmonari. I muscoli papillari corrispondenti al lembo mediale tricuspidale mostrano una fibrosi. Circolo linfatico aumentato e ghiandole mediastiniche ingrandite.

Milza: Ingrandita.

Fegato: Ingrandito con capsula tesa. Al taglio contiene molto sangue ed ha l'aspetto del fegato moscato. Parete della cistifellea edematizzata.

Reni: Repleti di sangue.

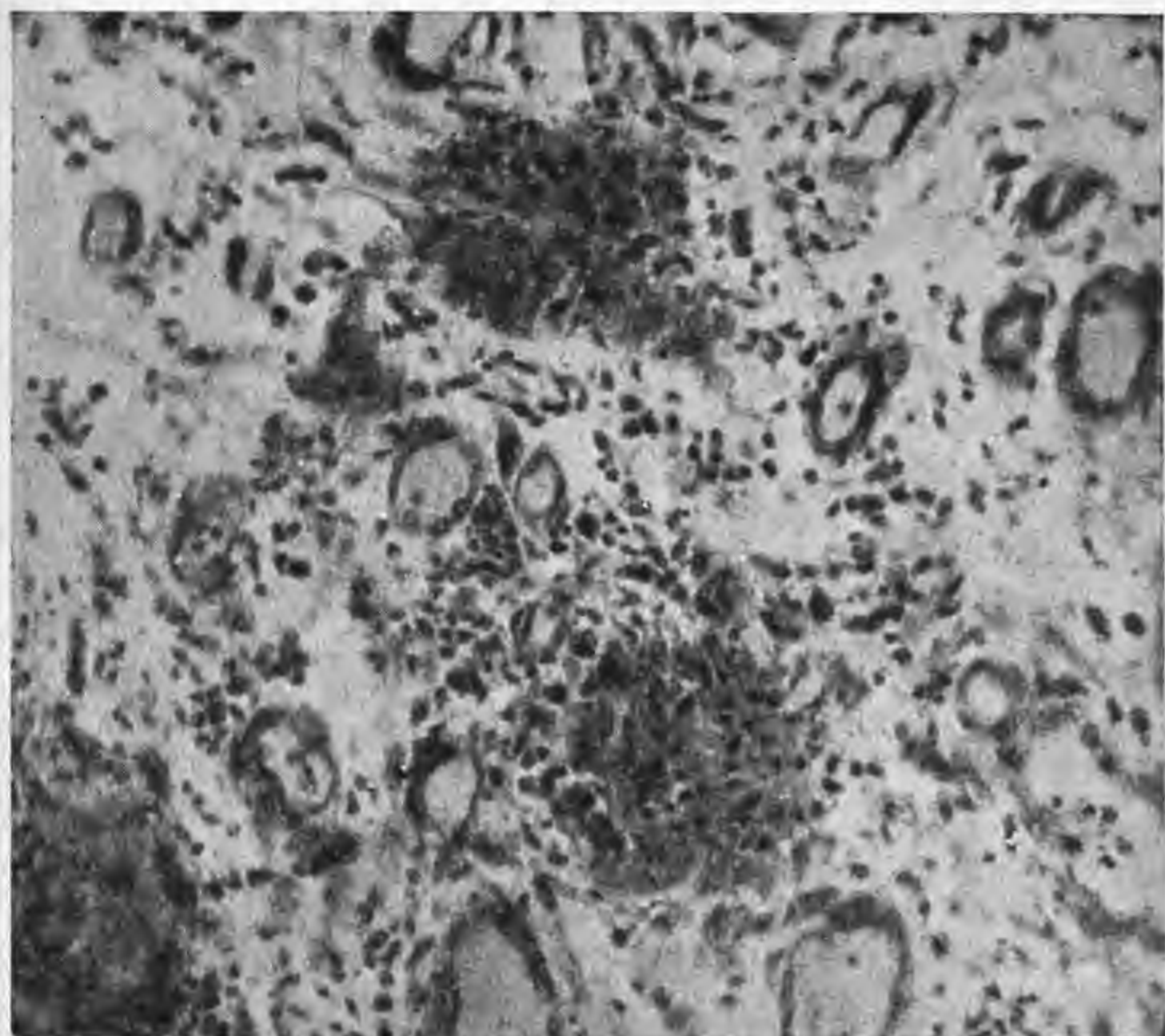
Stomaco: Non frequenti emorragie nelle pliche della mucosa.

Cultura del sangue preso sterilmente dal cuore: negativa

Diagnosi anatomica: *Pericardite e poliartrite reumatica. Sinechia totale del pericardio. Ipertrofia e dilatazione del cuore. Fibrosi dei muscoli papillari. Venostasi degli organi interni (milza, cervello, reni, fegato). Pleurite fibrosa ed adesiva circoscritta del lobo superiore ed inferiore del polmone sinistro.*

Esame istologico (n. di esame istologico 9360).

Cuore: Nell'epicardio si trovano masse fibrinose le cui trame penetrano nel tessuto sottoepicardico infiammato. Il rivestimento endoteliale epicardico è quasi completamente distrutto, solo qua e là restano piccole isolette costituite da cellule endoteliali, comprese nel tessuto di granulazione che in qualche punto dànno luogo a formazioni microcistiche. Il tessuto di granulazione è fortemente edematoso e mostra una dilatazione di tutti i vasi neoformati (Caso II, fig. 1), tra i quali sono sparsi linfociti, leucociti, alcune cellule plasmatiche, ed anche quelle cellule istiocitarie che altrove costituiscono, agglomerandosi, noduli specifici.

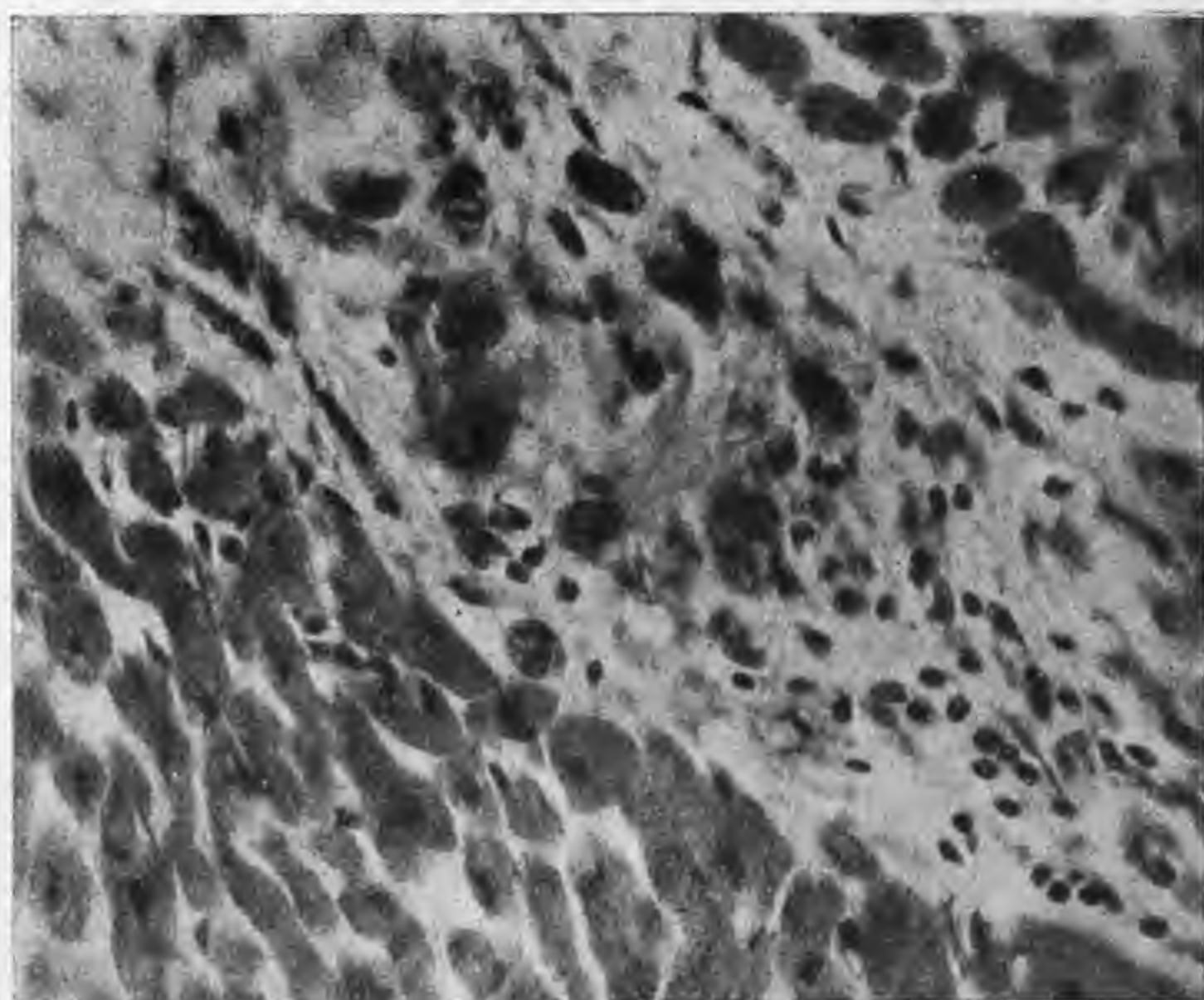
Si vede anche che queste cellule specifiche passano attraverso molte forme di transizione in normali fibroblasti (Caso II, fig. 2). In parecchi punti queste cellule si accu-

CASO II. - FIG. 1. — Sezione di tessuto neoformato pericarditico.

Colorazione: ematossil.-eritros.-zaffer. Ingrandim. 200. Nel tessuto di neoformazione si vedono molti vasi dilatati. Tra loro raro tessuto granulomatoso idropico, contenente leucociti, linfociti, cellule plasmatiche, fibroblasti normali e patologici già con protoplasma basofilo. Oltre a questi elementi sono chiaramente visibili tre noduli costituiti da fibroblasti patologici e da masse di sostanza coagulata, colorata in rosso vivo. (*Pseudogommule* degli AA. francesi).

CASO II. - FIG. 2. — Sezione di tessuto neoformato pericarditico.

Colorazione: ematossil.-eritros.-zaffer. Ingrandim. 600. Tessuto di neoformazione pericarditica con massa fibrinoide in cui si aggruppano cellule istiocitarie provenienti dai fibroblasti che si vedono sparsi nei dintorni del nodulo.

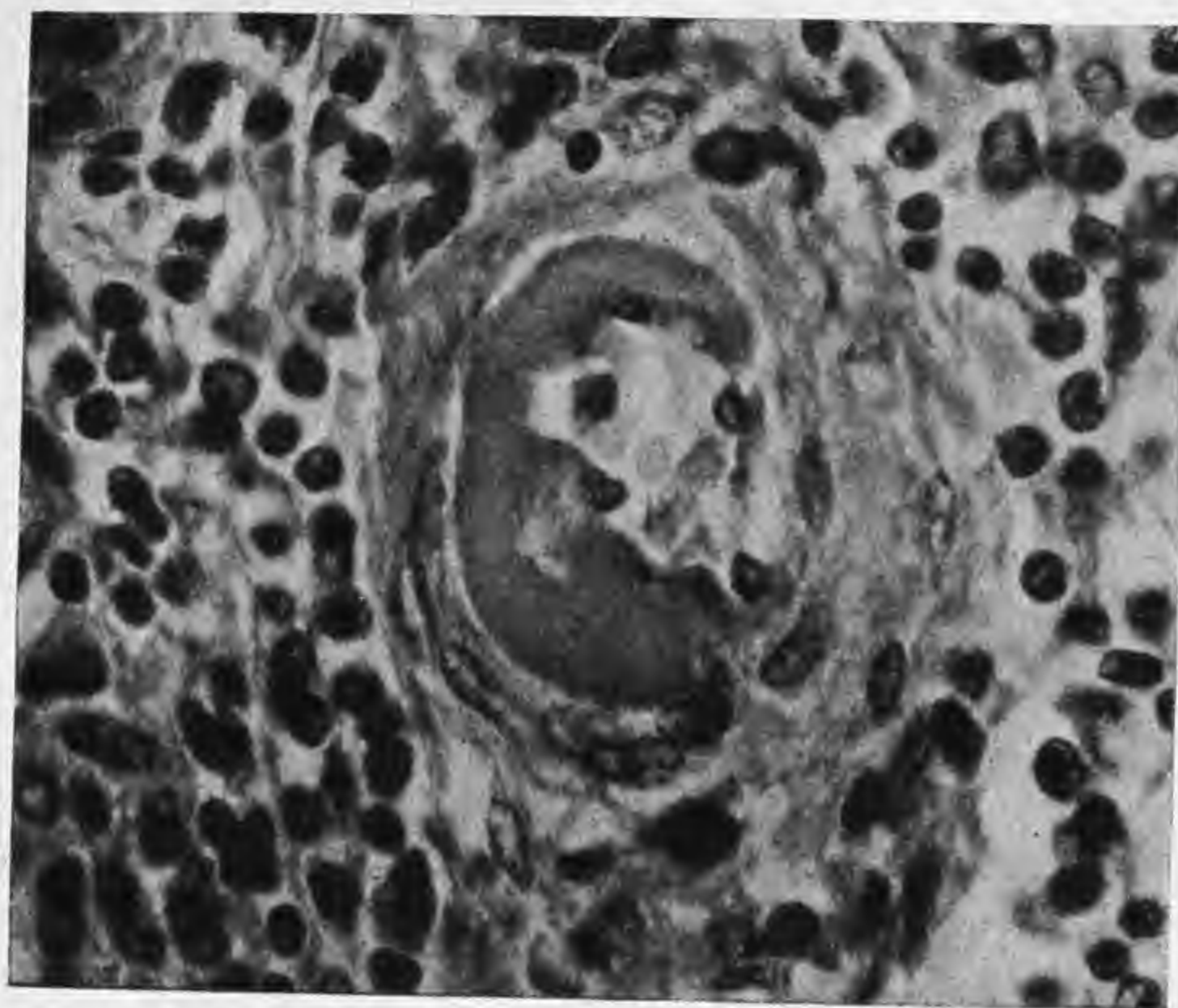
CASO II. - FIG. 3. — Tessuto di neoformazione pericarditica.

Colorazione: ematossil.-eritros.-zaffer. Ingrandim. 420. I fibroblasti sparsi nel tessuto si accumulano a formare un nodulo. Il loro protoplasma diviene oscuro. A destra e in basso della figura una massa fibrinoide.

CASO II. - FIG. 4. — Nodulo di Aschoff del miocardio.

Colorazione: ematossil.-eritros.-zaffer. Ingrandim. 600. Il nodulo è costituito da una serie circolare di cellule con protoplasma basofilo, a contorni sfumati, con nuclei assai grandi, irregolari. Nel centro del nodulo la massa di sostanza granulare quasi amorfa (fibrina ?). Nel tessuto interstiziale vicino al nodulo, infiltrazione linfocitaria.

mulano e formano noduli specifici (Caso II, fig. 3); il loro protoplasma diventa più basofilo, e tra loro, specialmente al centro del nodulo, si vede una massa formata da trame irregolari, colorate in rosso-giallastro alla colorazione di Masson, forse costituite da fibrina. Si tratta di quelle formazioni descritte dagli AA. francesi come: « pseudo-gommule reumatiche » (Caso II, fig. 1).

Queste formazioni, sicuramente specifiche e sovrapponibili ai noduli di Aschoff del miocardio, molte volte sono di forma allungata ed il loro centro contiene fibre collagene degenerate o fibrina.

Miocardio: Nel miocardio si trovano assai numerosi noduli di Aschoff (Caso II, fig. 4), costituiti da cellule istiocitarie, con protoplasma basofilo oscuro, a contorni sfu-

Caso II. - Fig. 5. — Sezione trasversale di una piccola arteria splenica.
Colorazione: ematossil.-eritros.-zaffer. Ingrandim. 900.
Sotto l'endotelio si vede una massa assai grande, jalina, omogenea, colorata in rosso-pallido, a contorni netti, che occupa i tre quarti della circonferenza vasale ed è abbracciata dalle cellule muscolari della media. Nessuna infiltrazione cellulare infiammatoria.

mati, con uno o più nuclei, così che in frequenti noduli si trovano formazioni sinciziali le quali però non raggiungono mai il volume di cellule giganti. Nel centro dei noduli si trova una massa colorata in rosso-giallastro alla colorazione di Masson, che sembra essere costituita da trame di fibrina o da una sostanza in stato di precipitazione (Caso II, fig. 4). Nei noduli che presentano queste particolarità i dintorni contengono nel tessuto connettivale alcuni linfociti, mentre non si vedono neutrofili. Il numero degli eosinofili è scarsissimo. Non abbiamo trovato alterazioni degenerative della muscolatura. In questo caso non abbiamo trovato lesioni vasali del cuore; si deve dire però che il numero dei posti istologicamente esaminati non è stato così grande come sarebbe stato desiderabile, e limitatamente alla parete del ventricolo sinistro con l'epicardio. Si deve aggiungere che i noduli specifici, come è stato descritto da Aschoff, sono molto frequenti nelle zone sottoendocardiche e quivi abbracciano qualche volta i fasci connettivali preesistenti.

Tonsille e tessuto peritonsillare faringeo. Nelle cripte tonsillari qua e là leucociti ammassati che però non raggiungono una quantità così grande da poter parlare di raccolte purulente criptiche. L'epitelio pavimentoso delle tonsille ed anche delle cripte sembra indenne. Le alterazioni più visibili si trovano anche qui nella capsula connettivale tonsillare, dove si trovano molti noduli costituiti da cellule fibroblastiche allungate con nuclei allungati, ammassate a costituire i tipici noduli descritti da Gräff e da noi dettagliatamente riferiti e figurati nel Caso I (figg. 9 e 10). Il protoplasma ed i nuclei di queste cellule non si colorano così intensamente basofiticamente come quelle che costituiscono i tipici noduli miocardici. Questi noduli si trovano anche sparsi nella mu-

scolatura faringea dove si accompagnano qua e là a lesioni degenerative delle fibre muscolari, come è stato descritto nel Caso I (fig. 11).

Milza: Mostra una dilatazione dei seni della polpa, che sono pieni di sangue, reperto che corrisponde alla venostasi descritta macroscopicamente. Le piccole arterie mostrano un'alterazione molto caratteristica (Caso II, fig. 5).

In frequentissimi punti, tra l'endotelio e la media si trova una massa jalina, che si colora in rosso-pallido col Masson, coperta sempre da cellule endoteliali normali, che si spinge contro le cellule muscolari della media, mentre il lume vasale è conservato sebbene un po' diminuito. Questo reperto che suggerisce l'idea di sostanza amiloide e che non ha nei suoi dintorni i segni della reazione cellulare infiammatoria, ci sembra un reperto molto importante, sebbene non specifico, perchè trovato in un soggetto di età giovane con malattia recente. L'aspetto della massa omogenea descritta dà l'impressione di una precipitazione o di una deposizione di materiale di provenienza umorale.

Fegato: Mostra alterazioni tipiche di fegato moscato. In alcuni punti del tessuto periportale si trovano ammassi di linfociti (noduli non specifici) piuttosto rari.

Ghiandola sottomascellare: I seni contengono globuli rossi liberi o fagocitati da numerosi macrofagi. I noduli linfatici, non sembrano essere alterati.

Cistifellea: Mostra una enorme edematizzazione della parete.

Caso II. — Riassunto. — *Fanciullo di anni 9. Dopo un mese da un'angina tonsillare presenta: dolori e tumefazioni articolari, modiche elevazioni termiche, ghiandole sottomascellari palpabili, segni clinici di endocardite valvolare. Nel periodo di degenza all'ospedale il polso aumenta di frequenza, compaiono aritmia, ipotensione, ed una nuova flogosi tonsillare dopo la quale vomito, i segni clinici di miocardite e scompenso circolatorio (edemi, fegato ingrossato e dolente). Muore in stato di insufficienza miocardica 41 giorni dalla primitiva angina. L'autopsia constata una poliartrite reumatica con pericardite, ipertrofia e dilatazione del cuore senza alterazioni valvolari. Istologicamente si trovano noduli reumatici specifici nel tessuto peritonsillare e nel miocardio; e nel tessuto di neoformazione pericarditico pseudogommule reumatiche. Nelle piccole arterie spleniche si trova una caratteristica precipitazione di una massa omogenea, jalina, localizzata sotto l'endotelio intimale.*

Caso III. — (Protocollo clinico n. 1956/38).

Dolezal Jiri, di anni 7, scolaro.

Anamnesi familiare e fisiologica: negativa.

Anamnesi patologica: Alla fine dell'anno 1937 ha avuto *scarlattina*. Nel gennaio 1938 ha subito tonsillotomia. Fin dalla metà di gennaio 1938 si lamenta di difficoltà di respirazione, facile stancabilità, senso di malessere generale e dolori alle gambe. La madre si è accorta che il figlio presenta edemi alle estremità inferiori, nella regione perimalleolare. Il p. non ha mai avuto febbre.

Entra in ospedale il 18 febbraio 1938.

Esame obbiettivo: Condizioni generali e di nutrizione scadute. Muscolatura atrofica. Grasso sottocutaneo quasi scomparso. Cute pallida, desquamante agli arti superiori. Dentatura in cattive condizioni. Tonsille pallide profondamente solcate.

Torace: Movimenti respiratori accelerati. All'ascoltazione respiro di tipo puerile con rantoli sottili.

Cuore: L'itto è palpabile ed anche un fremito sistolico. Tachicardia (144). La punta si delimita alla ascellare anteriore al V° spazio. Soffio sistolico forte con massimo di intensità, sulla punta.

Fegato: Aumentato fino alla ombellicale trasversa.

Milza: Nei limiti normali.

Arti inferiori: Lievi edemi perimalleolari.

Esami di laboratorio: Esame delle urine: Peso specifico, 1027; Opalescenza di albumina. Esame del sangue: Globuli rossi 3.900.000; Globuli bianchi 9700; Hb. 80; Valore globulare 1,02; Granulociti neutrofili 36 %; Linfociti 61 %; Monociti 3 %.

Esame radioscopico del torace (18 febbraio 1938, giorno dell'ingresso): Chiarezza polmonare omogenea. Diaframma libero. Cuore enormemente dilatato, a destra 3 cm. oltre la margino-sternale; a sinistra fino all'ascellare anteriore.

Decorso: Il p. è stato apirettico fino al 28 febbraio 1938 quando incominciarono piccole elevazioni di temperatura (massimo fino a 38°) che si sono mantenute fino alla morte. Il polso è sempre stato molto frequente tra 100 e 140.

23 febbraio 1938: Fegato all'ombellicale trasversa. Liquido libero nella cavità addominale. Cuore enormemente dilatato. Non aritmia. Condizioni generali buone

25 febbraio 1938: Pallore intenso. Respirazione buona. Polso male palpabile.
26 febbraio 1938: Soffio sistolico molto intenso alla punta e sugli altri focolai di ascoltazione. Toni non chiari. Polso meglio palpabile.
27 febbraio 1938: Tumore epatico diminuito con bordo a metà distanza tra arco costale e ombellicale traversa. Condizioni generali migliorate.
3 marzo 1938: Temperatura fino a 38°. Poliuria. Nei giorni seguenti la quantità delle urine diminuisce notevolmente.
12 marzo 1938: Vomito. Condizioni generali peggiorate.
14 marzo 1938: Vomito ripetuto. Fegato nuovamente aumentato di volume. Aritmia. Extrasistolia.
15 marzo 1938: Temperatura: 35°. Polso: 76. Condizioni generali molto peggiorate. Azione cardiaca molto irregolare. Eccitazione alla tosse. Un po' di sangue nell'espettorato. Muore alle ore 12.

Diagnosi Clinica: *Endomiocardite recidivante. Enorme dilatazione del cuore. Tumore epatico. Insufficienza cardiaca. Infarto polmonare.*

Autopsia (Dott. Fingerland). 23 ore dalla morte. (Protocollo autoptico n. 90/38).

Cadavere di un fanciullo di statura normale, nutrizione scaduta, muscolatura ipotrofica. Pallore imponente della pelle. Pupille midriatiche, labbra secche. Leggeri edemi perimalleolari.

Cervello: Edema diffuso.

Torace: Polmoni liberi. Nella cavità plerica sinistra 250 cc. di liquido limpido. Tessuto al taglio aerato, pesante, di consistenza aumentata.

Cuore e pericardio fortemente dilatati. Pericardio ed epicardio lisci e sottili. Alla superficie del cuore alcune macchie pallide che si trovano nei dintorni dei vasi sottoepicardici. In questi punti sembra che la parete dei vasi sia ispessita. Nel cuore destro, dilatato a forma di sacco, trombi elastici postmortali; sul margine della tricuspide piccole escrescenze verrucose. Il miocardio del cuore destro è fortemente pallido, di colore grigio-giallastro. Anche il cuore sinistro è dilatato come un sacco, con valvole sottili che sui margini, qua e là, presentano sottilissime escrescenze verrucose, che si trovano anche sul margine delle valvole semilunari aortiche. L'orecchietta destra contiene una vegetazione globulosa. L'orecchietta sinistra è dilatata, l'endocardio è ispessito e intensamente bianco come se tutta la parete fosse colpita da una fibrosi sottoendocardica.

Intima dell'aorta sottile. Sull'intima della polmonare dilatata placche gialle di infiltrazione lipoidea.

Tonsille: Di normale grandezza, profondamente solcate.

Fegato: Sporge tre dita dall'arco costale con sierosa sottile. Il tessuto è di colore bruno, repleto di sangue, con disegno bene visibile.

Milza: Un po' aumentata di volume con capsula sottile. Tessuto al taglio rosso-pallido con trama connettivale poco visibile.

Diagnosi anatomica: *Endocardite verrucosa reumatica. Miocardite diffusa. Dilatazione cardiaca. Venostasi. Edema Cerebrale. Tumore di milza. Indurimento bruno dei polmoni.*

Cultura del sangue preso sterilmente dal cuore, in brodo e in agar-sangue (n. di esame batteriologico 1063/38): cultura pura di streptococco emolitico.

Cultura delle tonsille in agar-sangue (n. di esame batteriologico 1064/38): streptococco emolitico, pneumococco, stafilococco albo.

Esame istologico (n. di esame istologico 10113).

Cuore: Sotto l'epicardio, nei punti descritti macroscopicamente come macchie pallide, lentiformi, poste in tutta vicinanza dei vasi sottoepicardici, abbiamo trovato nell'avventizia di un ramo di arteria coronaria una notevole infiltrazione linfocitaria ed edema; mentre nello stesso punto, nella parete di una vena, si sono trovati 3 noduli specifici di Aschoff.

Nel tessuto miocardico, in alcuni punti, si vedono, l'ipertrofia delle cellule muscolari, l'edema tra le cellule, ed uno stato cicatriziale del tessuto connettivale interstiziale. Queste cicatrici non sono uniformemente diffuse, ma localizzate ad alcuni punti del tessuto muscolare, e suggeriscono l'idea che possano probabilmente corrispondere alla evoluzione in fibrosi di zone precedentemente colpite dal processo reumatico.

Nel tessuto connettivale interstiziale si trovano numerosi noduli specifici, tipici noduli di Aschoff; ma anche qua e là accumuli linfocitari.

Il tessuto connettivale avventiziale dei vasi sembra ispessito. Nel tessuto adiposo sottoendocardico si trovano accumuli di linfociti e noduli specifici. Questi possono trovarsi in tutta vicinanza dei vasi compromettendone anche l'avventizia. Nella parete muscolare della vena coronaria si trova un infiltrato linfocitario e leucocitario che procede

fin sotto l'intima dove si trova una forte infiltrazione sottoendoteliale costituita da linfociti e leucociti (Caso III - Fig. 1ª).

Alcuni noduli specifici sembrano recenti; altri contengono, sparse tra le cellule che li costituiscono, fibre collagene, come se si trovassero in una fase più avanzata di trasformazione cicatriziale. Le escrescenze verrucose valvolari sono costituite da trame fibrinoidi e da densa infiltrazione leucocitaria. Nelle parti sottoendocardiche si vede un notevole ispessimento della trama connettivale ed in essa si trovano molti noduli di Aschoff, di forma allungata, contenenti nel centro masse di sostanza molto rifrangente alla luce ridotta chiudendo il diaframma. La colorazione del grasso (Sudan III) non rileva nessun contenuto lipoideo nè nelle cellule muscolari, nè nei granuloni specifici. Nel tessuto sottoendocardico, procedendo dall'endocardio verso la muscolatura, si trovano, a strati, una prima zona di fibrosi, poi una zona di infiltrazione linfocitaria, poi una terza zona di cellule specifiche abbastanza grande e comprendente nel mezzo una zona gialla povera di cellule, poi una zona più grande di densa infiltrazione linfocitaria, ed infine il tessuto muscolare. Si tratta veramente di una infiltrazione specifica di tipo pseudogommulare enormemente estesa (Caso III - Fig. 2ª).

Tonsille e tessuto faringeo peritonsillare: La tonsilla ha larghe cripte ed il tessuto linfatico è scarso (tonsillotomia). Il disegno dei follicoli linfatici non sembra alterato. La capsula tonsillare mostra un aumento delle trame collagene, ma in tutta vicinanza della tonsilla non abbiamo trovato nessun nodulo specifico, come al contrario abbiamo trovato nei casi I e II. Diversi noduli specifici invece si trovano nella muscolatura faringea (Caso III - Fig. 3ª).

Nella parete dei vasi faringei di medio calibro si trova una notevole fibrosi mediale.

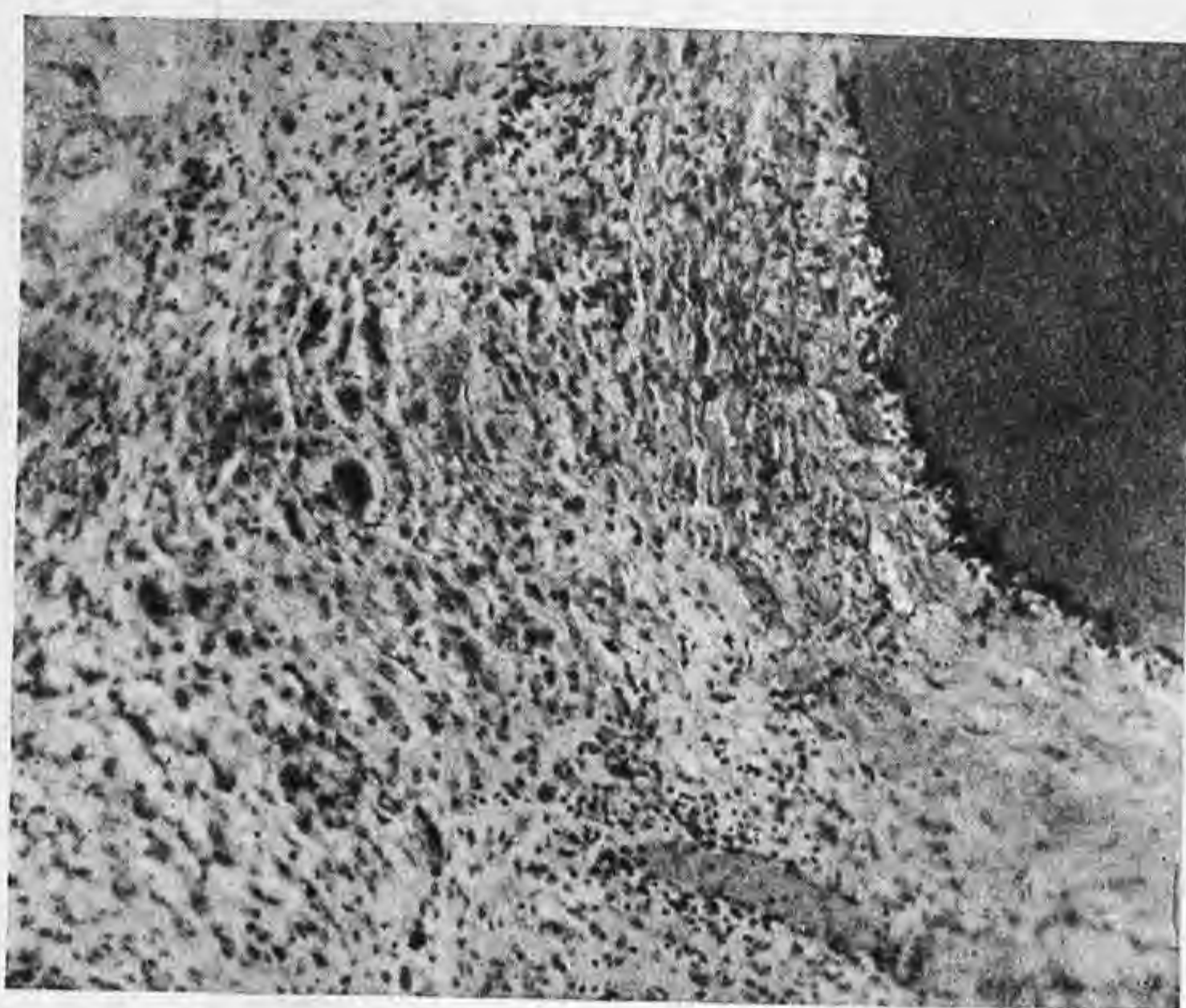
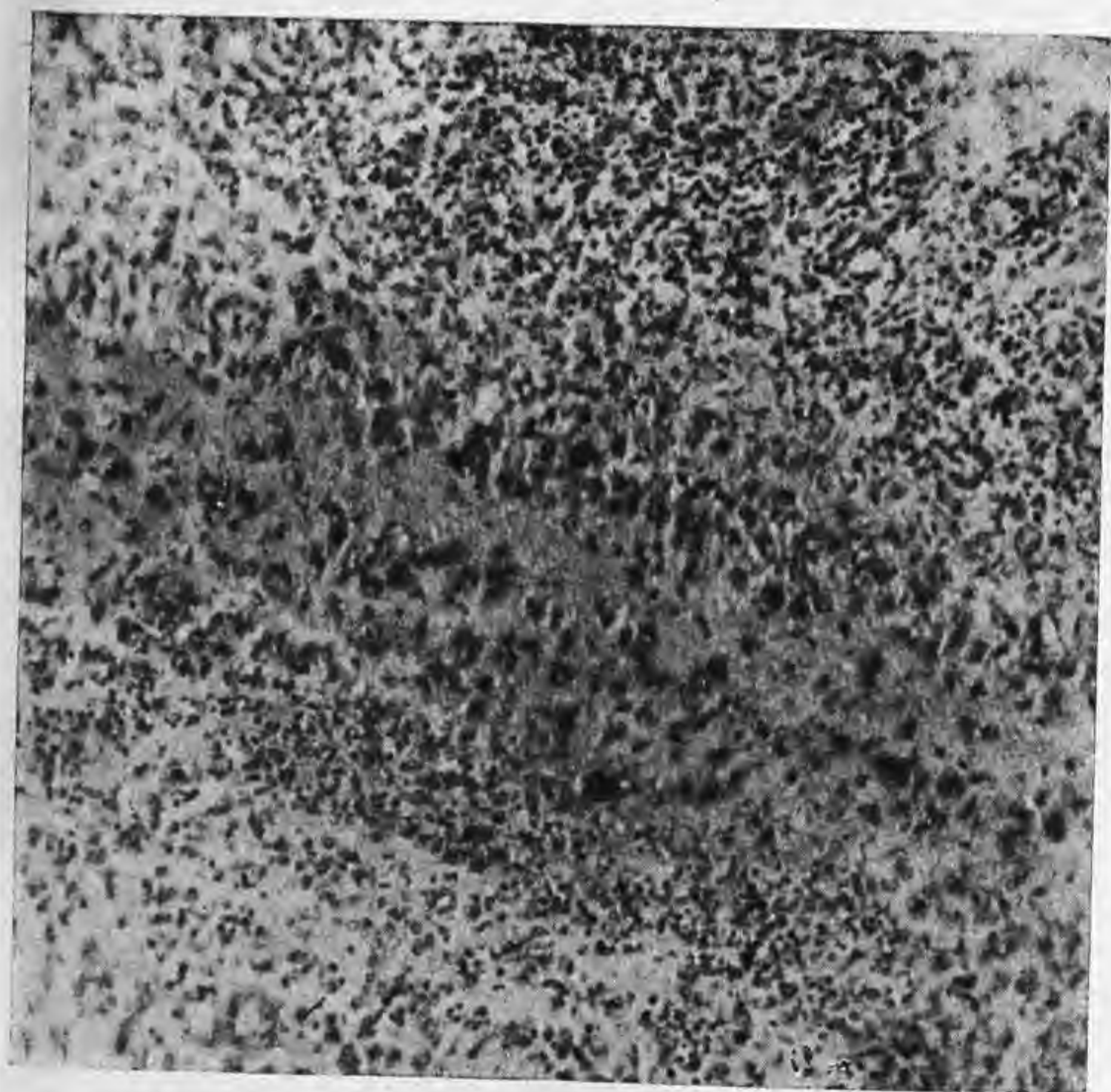
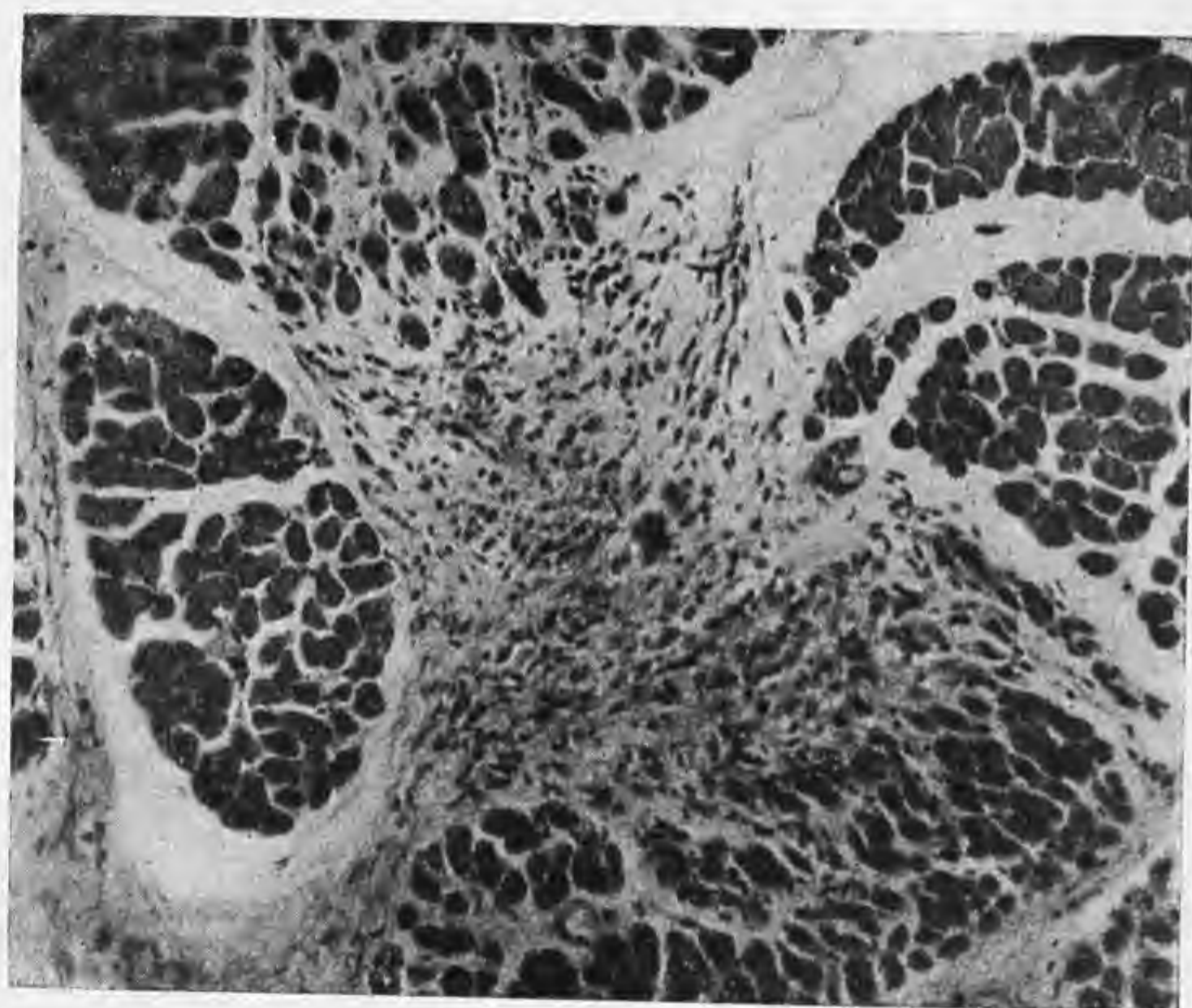
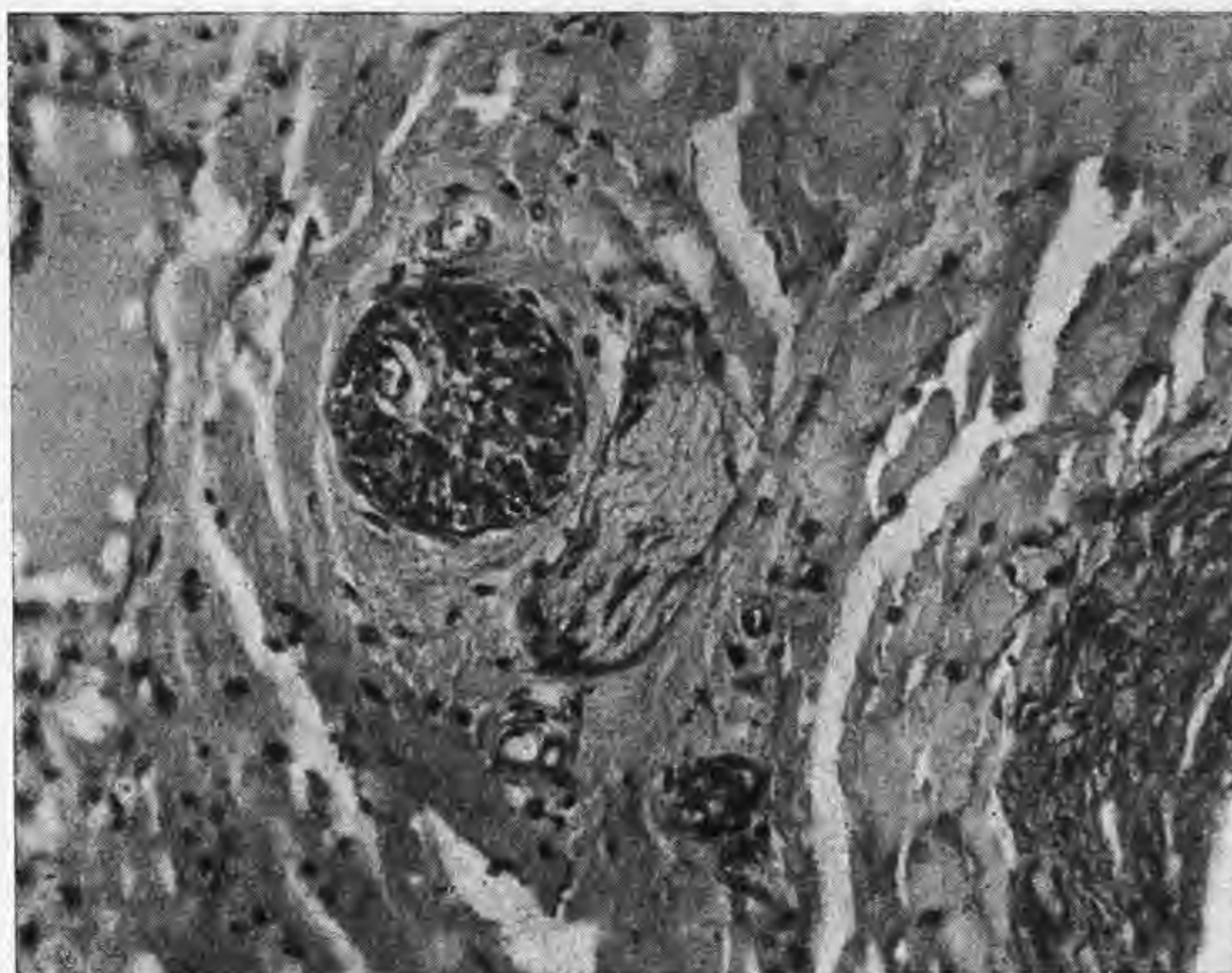
Polmoni: In molti alveoli liquido edematoso con scarsi elementi cellulari; in altri alveoli molte cellule cardiache contenenti nel loro protoplasma una fine polvere di colore bruno-nerastro. In alcuni alveoli, alla colorazione con Sudan III, si mettono in evidenza nel protoplasma di queste cellule fini granulazioni lipoidee. I setti alveolari sono ripieni di sangue; qua e là globuli rossi si ritrovano anche negli alveoli. In pochi alveoli si vede una essudazione leucocitaria. In più arterie peribronchiali si trova un'imponente fibrosi intimale con occlusione quasi totale del lume vasale. In altri vasi peribronchiali e nell'avventizia delle vene polmonari si vedono gravi alterazioni infiammatorie che colpiscono tutta la parete di questi piccoli vasi (Caso III - Figg. 4ª e 5ª). Tra le cellule della parete si vede una massa coagulata, rifrangente, di colore rosso e tutto il focolaio è infiltrato da neutrofili. Queste lesioni devono essere recenti e non devono essere specifiche, mentre quelle alterazioni descritte come fibrosi intimale devono essere giudicate più antiche e forse prodotte dai primi attacchi della malattia. Nell'arteria polmonare si trova una notevole fibrosi sottoendoteliale ed un disordine cellulare della media (Caso III, Fig. 6ª).

Milza: Il tessuto reticolare tra i seni sembra un po' ispessito. Quasi tutte le arterie follicolari presentano la stessa alterazione che abbiamo già descritto e figurato nel caso II. (Caso II, Fig. 5ª). Si può dire che qui le alterazioni sono più accentuate cosicchè le masse jaline comprimono il tubo endoteliale, quasi completamente occludendo il lume vasale.

Cervello: Nella parete di uno dei rami di una vena terminale abbiamo trovato una assai densa infiltrazione linfocitaria di una metà della circonferenza vasale. Si trovano trombi leucocitari nei piccoli vasi ed una dilatazione degli spazi perivascolari.

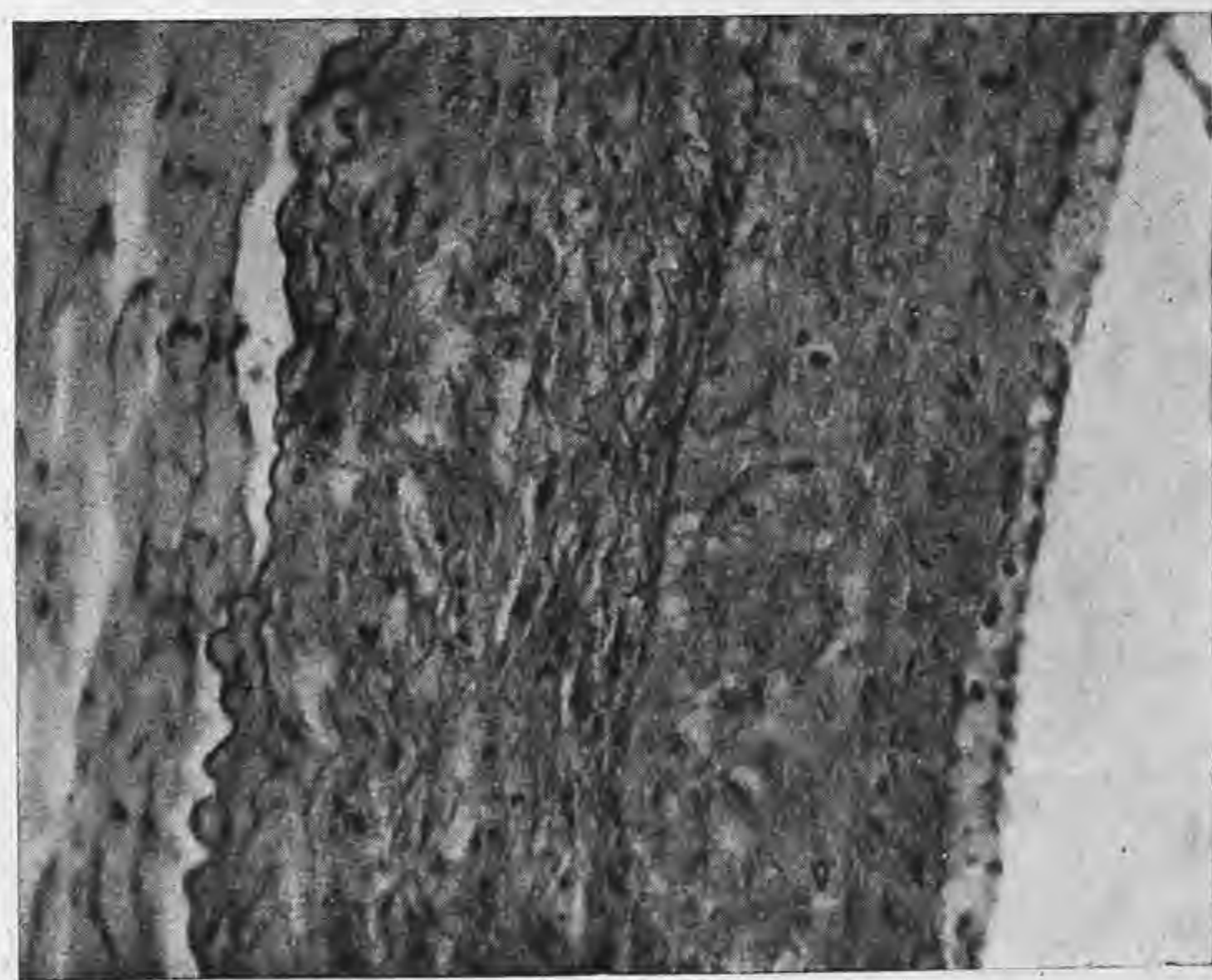
Fegato: Mostra una forte stasi venosa e l'accenno alla trasformazione nel fegato a noce moscata.

Reni: Nelle papille dilatazione dei capillari come segno della stasi venosa. Nel tessuto connettivale del bacinetto infiltrazione di linfociti e plasmacellule. In un punto un vaso mostra la sua parete completamente colpita da necrosi di coagulazione ed anche le pareti sono infiltrate da numerosi leucociti. Questo complesso di lesioni si deve considerare come una panangite.

Caso III: Riassunto. — *Fanciullo di sette anni. Ammala di scarlattina. Dopo 15 giorni subisce la tonsillotomia. A circa 1 mese di distanza dall'infezione scarlattinosa presenta: difficoltà di respiro, dolori agli arti inferiori, edemi perimalleolari, i segni clinici di un vizio cardiaco mitralico e tachicardia. Durante il periodo di degenza all'ospedale compaiono i segni dello scompenso cardiaco ed una aritmia extra-sistolica. Muore dopo due mesi e mezzo dalla infezione scarlattinosa in stato di insufficienza cardiaca. L'autopsia mostra una endocardite verrucosa recente, una miocardite reumatica diffusa con dilatazione di cuore, e piccole formazioni infiammatorie sottoepicardiche lungo il decorso*

CASO III. - FIG. 1. — Sezione di vena coronaria.
Colorazione: ematossil.-eritros.-zaffer. Ingrandim. 100.
A destra della figura sangue nel lume vasale. Infiltrazione linfocitaria sottoendoteliale. Leggera infiltrazione della media. Nel centro della figura un nodulo specifico costituito da cellule istiocitarie a due, tre o più nuclei (formazioni sinciziali). Nella parte inferiore infiltrazione linfocitaria.

CASO III. - FIG. 2. — Sezione della regione sottoendocardica.
Colorazione: ematossil.-eritros.-zaffer. Ingrandim. 140.
Nel centro della figura, diagonalmente, una formazione continua di tessuto specifico comprendente nell'interno tessuto collageno degenerato e masse fibrinoidi. Ai lati di questa formazione zone di cellule istiocitarie trapassanti in due zone di infiltrazione linfocitaria. Si può qui parlare di un vero mantello granulomatoso specifico sottoendocardico.

CASO III. - FIG. 3. — Muscolatura della parete faringea.
Colorazione: ematossil.-eritros.-zaffer. Ingrandim. 100.
Un nodulo istiocitario nel tessuto connettivale perimisiale che compromette anche la muscolatura. Nella parte superiore edema accentuato. Nel centro del nodulo sottili trame fibrinoidi sparse tra le cellule.

CASO III. - FIG. 4. — Sezione di arteria e fascicolo nervoso peribronchiale.

Colorazione: ematossil.-eritros.-zaffer. Ingrandim. 140. Muscolofibrosi della parete arteriosa con riduzione notevole del lume vasale.

CASO III. - FIG. 5. — Sezione di arteria peribronchiale.

Colorazione: ematossil.-eritros.-zaffer. Ingrandim. 140. Obliterazione quasi completa di una arteria peribronchiale conseguente ad una fibrosi intimale. A destra della figura la parete bronchiale.

CASO III. - FIG. 6. — Sezione della parete dell'arteria polmonare.

Colorazione: ematossil.-eritros.-zaffer. Ingrandim. 200. Notevole fibrosi sottoendoteliale che appare come una zona più chiara (a destra della figura) della zona mediale (nel centro) che presenta un disordine cellulare.

dei vasi coronari, visibili anche ad occhio nudo ed una fibrosi diffusa dell'orecchietta sinistra. Dal sangue e dalle tonsille, post-mortem, è stato coltivato lo streptococco emolitico. Istologicamente si trovano noduli specifici reumatici sottoepicardici e nei punti corrispondenti alle macchie descritte; frequenti noduli di Aschoff nel miocardio ed un mantello di tessuto granulomatoso specifico sottoendocardico per tutta l'estensione della fibrosi auricolare descritta. Si trovano lesioni vasali infiammatorie ed anche specifiche, un po' meno accentuate di quelle del Caso I, di varia forma (noduli di Aschoff in alcune pareti vasali, infiltrazioni sottoendoteliali, ecc.). Induramento bruno dei polmoni e sclerosi dell'arteria polmonare. Grave fibrosi intimale ed ipertrofia muscolare mediale a carico delle arterie bronchiali, recenti lesioni infiammatorie nei piccoli vasi bronchiali fino alla necrosi; masse jaline sottoendoteliali nelle arterie follicolari della milza, più accentuate ancora di quelle descritte e figurate nel Caso II, infiltrazione linfocitaria di un vaso cerebrale talamico. Capsula tonsillare ispessita senza noduli specifici, che invece si trovano nel tessuto muscolare faringeo. In alcuni vasi del bacinetto renale una recente panangite infiammatoria necrotica, verosimilmente non specifica.

IV. — Discussione.

1) *Importanza dei casi freschi di reumatismo specifico. Terminologia adoperata.*

Nonostante la grande attività scientifica e sperimentale nei riguardi del reumatismo specifico, le questioni relative alla sua etiologia e patogenesi restano sempre oscure ed inesplicate.

Una cosa che a noi sembra molto importante e sulla quale è necessario insistere, è che lo studio di questa importante malattia, dal punto di vista clinico, batteriologico e morfologico, deve essere condotto specialmente sui casi freschi ed ai primi attacchi morbosi. Generalmente le osservazioni vengono fatte su individui più volte colpiti da attacchi reumatici, venuti a morte dopo recidive o per le loro conseguenze o per malattie intercorrenti o sovrapposte, le quali trovano nel reumatico un terreno favorevole al loro sviluppo, come per esempio, l'endocardite lenta da viridans [Syllaba (11)]. Le successive recidive e specialmente le complicanze morbose di altra natura cancellano la primitiva impronta reumatica che può essere studiata e riconosciuta molto meglio nei casi freschi. Come già è stato detto nell'introduzione, questi casi purtroppo non vengono frequentemente all'indagine anatomo-patologica ed essendo il loro quadro clinico spesso incompleto od anche privo dei sintomi clinici articolari, la diagnosi clinica viene spesso misconosciuta (come per es. nel nostro caso I); ed anche la diagnosi autoptica macroscopica non si presenta sempre chiara quando manchi l'accurata indagine istologica. Nei reparti pediatrici, secondo la nostra opinione, si deve ricercare il materiale più fertile; già nella nostra casistica due casi freschi riguardano bambini rispettivamente di anni 2 e mezzo, 9.

Prima di passare alla discussione è necessario spendere alcune parole sulla terminologia adoperata.

Non conoscendosi fino ad ora l'agente patogeno della malattia reumatica, tutte le denominazioni adoperate possono essere considerate parzialmente inesatte, riferendosi ad uno od a più sintomi della malattia o ad alcune sue caratteristiche. La recente denominazione introdotta da Gräff di « *reumatismo infettivo specifico* » (12) non ci sembra finora totalmente accettabile perchè ancora esistono dubbi sull'agente infettivo della malattia.

Abbiamo creduto opportuno di adottare il termine più breve di « *reumatismo specifico* », *pur reputandolo ancora inesatto, e riconoscendo che il termine reumatismo, come è anche affermato da Gräff, indica non già l'essenza della malattia, ma solo un sintoma di essa, che del resto può anche*

mancare. Questa terminologia, relativamente alle denominazioni finora adottate, ci è sembrata la migliore. Infatti la malattia reumatica, colpendo l'organismo, produce tra molte varie alterazioni infiammatorie banali, anche alterazioni speciali, che alcuni AA. vogliono includere nel gruppo delle infiammazioni specifiche [granulomatosi reumatica, Fahr (13)], che sono caratterizzate dalla formazione dei noduli miocardici e dei granulomi descritti nel tessuto connettivale lasso e duro. *Noi adottiamo la denominazione « specifico » piuttosto in questo senso istopatologico, senza voler entrare in merito alla discussione della etiologia che può (e forse è) ma non deve essere specifica.*

2) *Lesioni istologiche reumatiche specifiche e aspecifiche.*

I nostri tre casi hanno mostrato chiaramente la loro natura reumatica specifica nel senso da noi indicato. In tutti e tre sono stati trovati noduli tipici di Aschoff nel miocardio; nel II caso anche nel tessuto di neoformazione pericarditica. Il caso III ha mostrato una diffusa infiltrazione sottoendocardica specifica, della quale sarà discusso ulteriormente. Tutti e tre i casi hanno mostrato la presenza dei noduli descritti come specificamente reumatici da Gräff (10) (12) nella parete faringea. Il caso I ed il caso III hanno presentato endocardite verrucosa recente, il caso II nessuna alterazione valvolare (!). Il caso I presentava pericardite, perisplenite e periepatite fibrinose recenti, il caso II solo pericardite. Il caso II ed il caso III hanno presentato dolori e tumefazioni di alcune articolazioni mentre il caso I nessuna manifestazione clinica articolare.

E' nostra convinzione che tutte queste constatazioni cliniche ed anatomo istologiche provano con sicurezza la natura reumatica specifica dei nostri tre casi.

Le lesioni reumatiche fresche, come si trovano specialmente negli individui morti al primo attacco della malattia o nelle recidive fiorenti, si presentono specialmente:

1) *Come edematizzazioni puntiformi del tessuto connettivale (tessuto interstiziale del miocardio e dei muscoli, tessuto periarticolare, ecc.).*

2) *Come noduli istiocitari.*

3) *Come degenerazioni o necrosi fibrinoidi localizzate.*

Il carattere speciale del reumatismo consiste nella risposta dei tessuti colpiti. La reazione cellulare, quando si sviluppa, è costituita dalla proliferazione e dall'accumulo delle cellule istiocitarie ed in minor parte delle altre cellule: linfociti, leucociti, cellule plasmatiche, ecc. che si presentano nei comuni processi infiammatori. Così troviamo negli interstizi un diffuso aumento del numero dei fibroblasti che in certi punti si accumulano formando noduli, che nel cuore sono stati descritti da Aschoff e portano il suo nome, che si ritrovano nel tessuto muscolare faringeo, nel tessuto connettivale duro, nel tessuto periarticolare. Dipende dal luogo colpito, dalla sua capacità reattiva, e forse anche dalla carica patogena, quale forma e quale sviluppo ulteriore prenderà il nodulo.

Il nodulo non rappresenta sicuramente una figura stabile. Già Aschoff dice che si può organizzare in cicatrice quando il processo localmente guarisce. Noi abbiamo visto nei nostri casi che il nodulo si sviluppa dai fibroblasti il cui protoplasma diviene più intensamente basofilo; e poichè questa basofilia è particolarmente accentuata nel cuore, alcuni AA. vorrebbero distinguere i noduli di Aschoff da altri noduli extracardiaci, la cui specificità

riterrebbero ancora più alta [Gräff (10)]. La massa protoplasmatica delle cellule formanti alcuni noduli è più o meno fusiforme; quando questi noduli istiocitari si trasformano in cicatrici, le cellule istiocitarie producono le fibre a poco a poco il quadro caratteristico si cancella.

Così si trovano per es. nella capsula tonsillare noduli istiocitari costituiti quasi esclusivamente da sviluppati fibrociti. Ma quando la carica patogena è più efficiente, si trova tra le cellule dei noduli istiocitari una massa rifrangente alla luce ridotta, frammentata o a trame, che si colora con eritrosina e che cancella i contorni protoplasmatici cellulari. Questa massa si può raccogliere nel centro del nodulo (vedi caso I, fig. 1 e caso II, figg. 2 e 4) ed è specialmente abbondante nei noduli localizzati nel tessuto di neoformazione pericarditica ove riproducono un aspetto quasi gommulare, cosicchè gli AA. francesi hanno adottato la denominazione di « pseudogommule reumatiche » (14). Il nodulo istiocitario può anche svilupparsi abbracciando tra le sue cellule il tessuto collageno normalmente sviluppato e ancor più il tessuto cicatriziale proveniente da anteriori locali processi morbosi, potendo questi tessuti essere considerati sia come centri di localizzazione e di condensazione dell'agente patogeno, sia come luoghi elettivamente suscettibili di recidive.

In ogni caso di reumatismo specifico si trovano anche lesioni infiammatori nelle quali la risposta cellulare non ha l'impronta istiocitaria o l'ha soltanto in parte, cosicchè nei tessuti si trovano più o meno dense infiltrazioni e noduli leucocitari, linfocitari e plasmacellulari; ma anche queste lesioni, sebbene non presentino il descritto carattere di risposta istiocitaria, pure possono essere probabilmente riferite allo stesso processo morboso.

E' ovvio, come è ribadito da Gräff, che i processi reumatici non specifici provocano frequentemente lesioni infiammatorie ricche di leucociti; abbiamo difatti trovato nel nostro caso III, nel quale è stato coltivato dal sangue e dalle tonsille lo streptococco emolitico, recenti disperse lesioni vasali necrosi e infiltrazioni leucocitaria delle pareti vasali) probabilmente attribuibili alla batteriemia streptococcica.

3) *Lesioni vasali reumatiche.*

Nella introduzione abbiamo già notato l'importanza e la frequenza delle lesioni vasali nel reumatismo specifico. Nei casi da noi riferiti e specialmente nel caso I (vedi figg. 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8), le lesioni vasali e perivasali si sono dimostrate particolarmente importanti. Queste lesioni colpiscono, come fino ad ora hanno mostrato le indagini istologiche, tutto l'albero circolatorio, ma specialmente i vasi coronari. Le arterie coronarie nel nostro caso I erano colpite qua e là nelle loro pareti da processi infiammatori. Per trovare le alterazioni bisogna fare molte sezioni di punti diversi del miocardio, specialmente di quelli che da Gross, Kugel e Epstein (9), sono considerati ed indicati come i più spesso colpiti dalle lesioni arteritiche, e cioè in ordine di frequenza: il setto interventricolare, la regione dietro il cono aortico, la parete del ventricolo sinistro, il muscolo papillare posteriore sinistro e il cono dell'arteria polmonare.

Il ricco materiale di Gross, Kugel ed Epstein si riferisce a numerosi casi di malattia recidivante, mentre i nostri due primi casi si riferiscono a due bambini colpiti dal primo attacco della malattia. I quadri delle lesioni vasali, come nei nostri casi abbiamo già descritto e figurato, sono di varia

forma (arterite, endoarterite verrucosa, noduli di Aschoff nella parete vasale, ecc. Vedi riassunto e figg. dei singoli casi).

Di speciale interesse è il reperto della cosiddetta « endoarterite verrucosa » (vedi Caso I, fig. 5), lesione che è stata descritta per la prima volta nel 1924 da Holsti (15), e successivamente confermata da Karsner e Bayless (14), e da Gross ed Epstein (9). Questi AA. pensano che questa lesione speciale si sviluppi da necrosi fibrinoide dell'intima con susseguente trombosi piastrinica. Nei 100 cuori reumatici da loro studiati, soltanto due volte i suddetti AA. hanno trovato il quadro dell'endoarterite verrucosa, in due bambini rispettivamente dell'età di anni quattro e mezzo, dieci.

Questa speciale lesione è da considerarsi patogeneticamente ed istologicamente uguale al processo morboso che si svolge sulle valvole cardiache nell'endocardite verrucosa. Il reperto dimostra che le lesioni endoteliali non devono necessariamente essere localizzate soltanto sulle valvole cardiache, ma che possono svilupparsi anche in altri punti dell'albero circolatorio.

Ad eccezione del descritto reperto di « endocardite verrucosa », nei nostri casi non abbiamo trovato trombosi totalmente obliteranti il lume vasale.

Le lesioni vasali descritte e figurate nel caso I appaiono così gravi e così importanti da far pensare ad una periarterite nodosa. La stessa impressione ebbero Friedberg e Gross (16) quando in 4 casi descrissero la poliarterite nodosa (= periarterite nodosa) che credettero associata al reumatismo specifico; ma quando su 66 casi di cosiddetto « reumatismo in fase di attività » trovarono 22 casi con evidenti lesioni arteritiche infiammatorie (33 per cento), dovettero riconoscere le lesioni arteritiche come facenti parte del quadro delle lesioni di natura reumatica.

Un'altra lesione vasale assai rara abbiamo trovato nei casi I e II in cui accumuli cellulari istiocitari si trovano nell'avventizia ed anche nella media delle piccole arterie coronarie (vedi caso I, fig. 6). È già conosciuta la frequente vicinanza e l'intima relazione delle formazioni nodulari di Aschoff con i vasi, ma non è da tutti gli AA. riconosciuta la possibilità che tali formazioni istiocitarie parietali vasali possano identificarsi con i noduli di Aschoff. Secondo la nostra opinione questi accumuli cellulari rappresentano la stessa risposta speciale istiocitaria all'agente patogeno, in quanto che anche la muscolatura vasale fa parte del tessuto mesenchimale il quale particolarmente e quasi elettivamente è colpito dalla malattia reumatica.

Un altro reperto di particolare importanza è rappresentato dalle lesioni dell'elastica che abbiamo trovato e figurato nel Caso I (vedi figg. 2, 4, 5, 8). Queste lesioni consistono o nello spezzettamento, o nella distruzione fino alla completa scomparsa della lamina elastica nelle lesioni arteritiche descritte. Gross, Kugel ed Epstein (9) descrivono già nei loro casi (con malattia recidivante) spezzettamento, ipertrofia dell'elastica, le cui fibre sono irregolarmente moltiplicate nell'intima e nella media ispessite, e parlano di elastificazione dell'intima o della media o di ambedue. Queste lesioni devono essere considerate come sviluppatesi dopo uno o più attacchi della malattia reumatica. Nel nostro caso I, morto al primo attacco della malattia, abbiamo trovato lesioni piuttosto distruggenti e non ancora proliferanti delle fibre elastiche (vedi Caso I, fig. 2 in cui è rappresentato lo spezzettamento della elastica interna, e caso I, fig. 4 dove è rappresentato la totale scomparsa dell'elastica nel punto colpito dall'arterite, e caso I, fig. 5 dove è anche rappresentata l'endocardite verrucosa).

Un'altra lesione vasale che ci sembra degna di nota è il reperto delle

masse albuminoidee sottoendoteliali che abbiamo trovato nei casi II e III nelle arterie follicolari della milza (vedi Caso II, fig. 5). Noi non possiamo dire con certezza la natura della sostanza che costituisce queste speciali formazioni ed il loro significato, ma siamo di opinione che debbono essere tenute in grande considerazione se non altro per il fatto della loro quasi totale generalizzazione nei vasi splenici di bambini nei quali il sistema vasale deve essere con tutta probabilità ritenuto indenne prima della malattia reumatica.

Nel caso III sono state trovate frequenti lesioni nei vasi polmonari, scarse lesioni nei vasi del bacinetto renale e in un punto del cervello infiltrazione della parete di un vaso talamico. Questo ultimo reperto è troppo solitario per poter parlare di lesioni vasali cerebrali reumatiche.

Il reperto polmonare invece ci sembra importantissimo perchè il p. già in vita lamentava notevoli disturbi respiratori (senso di oppressione, difficoltà di respirazione, ecc.), che è possibile spiegare con l'iniziantesi scompenso cardiaco (a cui corrisponde anatomicamente l'indurimento bruno polmonare), ma che possono, almeno in parte, essere attribuiti alle lesioni polmonari intrinseche che sono state trovate all'autopsia (sclerosi della polmonare) ed all'esame istologico (ipertrofia mediale e fibrosi intimale delle arterie bronchiali quasi totalmente obliterate). E' difficile la valutazione patogenetica di queste lesioni polmonari, specialmente delle fibrosi intimali da noi trovate nei vasi peribronchiali e considerate come lesioni più antiche. Nel caso in questione, sebbene due mesi appena prima della morte ci fosse stata scarlattina, e il reumatismo avesse più volte recidivato, e dall'emocultura del sangue post-mortem fosse risultata una streptococcemia, pure l'etiologia reumatica non può essere senz'altro esclusa.

Il reperto della sclerosi dell'arteria polmonare invece è più facilmente imputabile alla malattia reumatica. Questa lesione viene relativamente spesso trovata nei cardiaci e spiegata come conseguenza della stasi nel piccolo circolo: ma l'arteria polmonare, come tutto l'albero circolatorio, può anche essa essere sede delle lesioni infiammatorie prodotte dal reumatismo specifico [come hanno trovato Gross, Kugel ed Epstein (9) ed altri AA.], le quali possono successivamente evolvere nel quadro della sclerosi.

Le lesioni vasali trovate nel Caso III nel bacinetto renale ed anche le lesioni dei piccoli rami peribronchiali (arterite necrotizzante con infiltrazione leucocitaria) sono difficilmente interpretabili come reumatiche per la presenza in circolo degli streptococchi emolitici, che potrebbero spiegare queste lesioni recenti.

4) *Noduli sotto-endocardici e macchie sotto-epicardiche macroscopicamente visibili.*

Dobbiamo segnalare un reperto macroscopico che abbiamo trovato nei Casi I e III e che riteniamo degno di nota.

Nel Caso I erano macroscopicamente visibili sotto l'endocardio parietale, al disotto delle valvole semilunari, nell'endocardio parietale del ventricolo destro, e nella rimanente muscolatura del cuore, particolarmente nella parete dell'orecchietta destra, delle piccole formazioni nodulari, di colore bianco-grigiastro, a contorni sfumati, di poco sollevanti l'endocardio. Questi noduli si sono mostrati istologicamente costituiti da noduli istiocitari di Aschoff. Analogo reperto è descritto da Fahr (13) nella muscolatura

miocardica di un caso di reumatismo. Lo stesso A. riferisce ed ha figurato un altro caso in cui i noduli specifici erano visibili ad occhio nudo nel pericardio colpito da pericardite reumatica (13), e cita anche i casi analoghi di Coombs (17) e Monckeberg (18).

Nel nostro Caso III abbiamo trovato sotto l'epicardio liscio e indenne macchie bianche lentiformi poste esclusivamente lungo il decorso dei vasi coronari. Istologicamente queste macchie si sono mostrate come luoghi di infiltrazione linfocitaria ed anche come sede di noduli istiocitari specifici.

5) *Reperti tonsillari e faringei.*

Degni di discussione ci sembrano i reperti da noi trovati nella capsula tonsillare dei nostri tre casi (vedi descrizione istolog. Casi I, II, III, e figg. 9, 10, 11 Caso I; fig. 3 Caso III), in relazione alle opinioni sul cosidetto « infetto primario », sostenute da Gräff (12) fin dall'anno 1930.

Secondo la sua opinione il presunto agente patogeno del « reumatismo infettivo specifico » entrerebbe nell'organismo per le tonsille, e passando attraverso il tessuto linfatico, penetrerebbe nel tessuto connettivale peritonsillare. In questo luogo produrrebbe una o più lesioni costituite da formazioni nodulari istiocitarie, e successivamente si diffonderebbe alla lingua, al faringe ed all'esofago.

Quando questo agente patogeno raggiunge la parete delle piccole vene, può occasionalmente produrre in esse la trombosi e passare nel lume vasale e di qui può essere portato in circolo producendo per via ematogena metastasi nel cuore, capsule articolari, ecc.

Riportiamo qui la definizione data dallo stesso Gräff sull'« infetto primario ».

« L'infetto primario è un infiltrato specifico reumatico a sede speciale (peritonsillare) ,di speciale grandezza, e di speciale temporanea obbligatoria formazione, costituito dalla proliferazione delle cellule fisse ».

Questa opinione sembrerebbe in buon accordo con le nozioni cliniche sull'inizio e sul decorso della malattia reumatica, poichè è ormai generalmente accettata l'opinione che il reumatismo specifico inizia quasi sempre con un'angina tonsillare, la cui natura istologica però non è precisamente stabilita, e che a distanza di tempo più o meno grande dalla primitiva angina, si producono le manifestazioni articolari, cardiache, pleuro-pericardiche, ecc.

Alla teoria di Gräff si può obbiettare che nei suoi casi si sono trovati contemporaneamente noduli specifici anche in altri organi (cuore ed articolazioni), e che il cosidetto « infetto primario » potrebbe anche essere una delle metastasi del processo già generalizzato nell'organismo, e che l'ulcerazione tonsillare descritta e figurata in uno dei suoi casi in corrispondenza del cosidetto « infetto primario » potrebbe anch'essa essersi secondariamente prodotta. Contro queste obbiezioni Gräff sostiene che l'età dell'infetto primario è più avanzata di quella degli altri noduli specifici.

In base all'esame delle lesioni reumatiche specifiche dei nostri casi noi siamo dell'opinione che è veramente difficile, se non impossibile, poter con esattezza stabilire l'età delle lesioni quando esse non sono avanzate e non mostrano la trasformazione cicatriziale. D'altra parte bisogna riconoscere che la teoria di Gräff, specialmente per i suoi punti di contatto con la sintomatologia clinica, è veramente suggestiva, ma che deve essere esat-

tamente e da più parti confermata. Lo studio dei casi con infezione recente ed a breve decorso deve essere anche per questo considerato prezioso.

Nei nostri Casi I e II abbiamo trovato nel tessuto peritonsillare molti noduli istiocitari specifici, tra cui alcuni costituiti da cellule a protoplasma più basofilo, altri costituiti da cellule fibroplastiche e fibrociti. Questi ultimi noduli sembrano essere più vecchi. In base a questo reperto non possiamo assolutamente distinguere tra questi noduli quelli che rappresentano l'« infetto primario » e quelli che rappresentano secondo Gräff l'« infetto secondario ».

E' un dato di fatto sicuro che il loro accumulo e la loro densità nella capsula tonsillare è assai grande, come specialmente nel nostro Caso I; e questo sembra appoggiare la teoria patogenetica di Gräff; nel Caso III invece, nel quale la malattia sembra essere di vecchia data, non abbiamo trovato nessun nodulo specifico tonsillare, ma la capsula tonsillare ispessita come dopo guarigione cicatriziale di uno stadio infiammatorio antecedente. In questo Caso III abbiamo trovato i noduli specifici soltanto nella muscolatura faringea.

Per quanto riguarda le lesioni del tessuto linfatico tonsillare, abbiamo trovato una leggera tonsillite lacunare nel Caso I che è il più recente di malattia (morto in 13 giorni), lesioni ancora più leggere nel Caso II (morto 41 giorni dopo la primitiva angina), e nessuna alterazione infiammatoria nel caso III che aveva subìto la tonsillotomia (morto 2 mesi dopo la tonsillotomia, 75 giorni dopo la scarlattina, che è il primo episodio morboso anamnestico).

Queste constatazioni sembrano dimostrare che le lesioni tonsillari e peritonsillari sono più accentuate nei casi in cui la malattia ha avuto il più rapido decorso. Segni di periflebite tonsillare non abbiamo trovato nei nostri casi; nel Caso III, in cui non sono state trovate lesioni tonsillari, pure è stato coltivato dal sangue e dalle tonsille lo streptococco emolitico.

6) *Reumatismo specifico e scarlattina.*

L'esame clinico di due dei nostri casi (Casi I e III), si presta ad alcune considerazioni sul possibile rapporto intercorrente tra reumatismo specifico e scarlattina.

Nella scarlattina possono aversi due forme di manifestazioni articolari: artriti purulente metastatiche nei casi settici e che non riguardano la nostra discussione, e il cosidetto reumatismo scarlattinoso (al quale è rivolta la nostra attenzione) che viene spiegato da una parte come provocato dal Virus scarlattinoso e d'altra parte come provocato dal Virus reumatico che o attaccherebbe in recidiva durante la malattia scarlattinosa o forse entrerebbe nell'organismo insieme con l'agente patogeno della scarlattina. In questa malattia, secondo Jochmann e Hegler (19) si avrebbe il 6 % di manifestazioni reumatiche, secondo Rolly 1,9 % (20).

Sembra che il reumatismo scarlattinoso abbia poca tendenza a provocare endocardite; molte volte è di forma leggera e di breve durata (Pelnàr (21), e secondo alcuni AA. [Jochmann e Hegler (19), Warembourg e Cornille (22), Bodard, Human e Duran (23)], questa forma di reumatismo sarebbe suscettibile di miglioramento con la terapia salicilica, come le forme pure di reumatismo specifico.

Ci sono però delle forme a decorso più prolungato che possono accom-

pagnarsi ad endocardite o a pleuro-pericardite, e che non si giovano della terapia salicilica, come anche uno di noi ha potuto osservare più volte.

Nel nostro Caso I la malattia si è iniziata mentre la madre della paziente era malata di scarlattina clinicamente provata, e sebbene l'ulteriore breve decorso della malattia della bambina non abbia mostrato tutti i segni clinici dell'infezione scarlattinosa, pure l'inizio fu brusco, con tumefazione delle ghiandole linfatiche latero-cervicali, febbre d'improvviso alta, dolori agli arti inferiori, vomito, cefalea, manifestazioni diarroiche tanto che potrebbe sorgere il dubbio, principalmente basato sul dato epidemiologico della madre già ammalata di scarlattina, che non si sia potuto trattare di una forma anomala di scarlattina, per es. di quelle descritte forme senza esantema.

Poichè l'argomento ci sembra particolarmente interessante, riferiamo brevemente il protocollo clinico riguardante la madre del nostro Caso I, principalmente perchè la madre, come è stato notato nel decorso, ha presentato i segni clinici di un reumatismo scarlattinoso.

Vjletalová Frantiska, di anni 25.

È sempre stata in ottime condizioni di salute, solo avvertendo di tanto in tanto qualche difficoltà di respirazione durante il lavoro muscolare e trafitte dolorose retrosternali.

La malattia attuale è cominciata il 12 luglio 1936 (la malattia della figlia, nostro Caso I, è cominciata il 2 agosto 1936), con dolore di gola alla parte destra, e cefalea intensa. Avvertiva temperatura e un senso generale di malessere. Il giorno dopo le sofferenze erano aumentate e il 14 agosto comparve esantema scarlattinoso per tutto il corpo e specialmente nelle regioni inguinali. Entra in Ospedale il 14 luglio 1936 con febbre alta, esantema ed enantema scarlattinosi sviluppati. Ha tachicardia; l'attività cardiaca è regolare, il I tono alla punta è oscuro e seguito da un breve soffio, il II tono sulla polmonare è accentuato.

Per quanto riguarda il decorso, la temperatura è andata lentamente abbassandosi nei giorni seguenti ed anche il polso si è andato abbassando di frequenza. Dopo 3-4 giorni l'esantema ha impallidito ed è incominciata alla faccia la desquamazione.

18 luglio: (6° giorno di malattia). La desquamazione si accentua. La p. presenta dolori articolari molto intensi, specialmente alle mani.

19 luglio: (8° giorno di malattia). La p. dorme male. Dolori articolari intensi alle mani. Lieve rialzo di temperatura.

20 luglio: (8° giorno di malattia). Temperatura subnormale con lievi rialzi fino a 37°,2. Desquamazione accentuata.

2 agosto: (20° giorno di malattia). La p. lamenta dolori al dorso. Esame delle urine negativo. Desquamazione intensa.

5 agosto: (23° giorno di malattia). Ghiandole cervicali un po' ingrossate e dolenti. Stato generale buono. Viene dimessa dall'Ospedale il giorno 17 agosto 1936.

La manifestazione del reumatismo scarlattinoso nella madre fa pensare ad una infezione familiare o ad una diatesi familiare reumatica, ma non permette una precisa conclusione sulla valutazione della malattia della bambina in cui la diagnosi di scarlattina va posta con molte riserve di probabilità.

Più evidente è il rapporto tra infezione scarlattinosa e reumatismo specifico nel nostro Caso III in cui la scarlattina ha preceduto di solo un mese i primi disturbi articolari e cardio-polmonari e di due mesi e mezzo la morte. Si potrebbe pensare in questo caso, principalmente in base ai dati istologici che hanno mostrato alterazioni più antiche dei vasi polmonari e bronchiali, che il reumatismo specifico esistesse precedentemente e che avesse recidivato col favore dell'infezione scarlattinosa intercorrente, ma in pro-

posito l'anamnesi è muta ed anche le lesioni descritte avrebbero potuto instaurarsi nel periodo di tempo intercorso tra l'infezione scarlattinosa e la morte (2 mesi e mezzo).

Quello che però particolarmente ha richiamato la nostra attenzione sui possibili rapporti tra reumatismo specifico e scarlattina e che ci ha quasi spinto a queste considerazioni, è rappresentato dagli interessanti lavori di Siegmund (24), su 56 casi di scarlattina settica dell'età di 1-5 anni.

L'A. ha trovato nel 90 % dei casi, nella regione sottoendoteliale dei vasi cardiaci piuttosto grandi [alterazioni descritte precedentemente da Fahr (25)], e nelle capsule articolari infiltrati cellulari infiammatorie anche istiocitari e necrosi fibrinoide dell'endotelio sinoviale. Nel 50 % dei casi osservati ha trovato lesioni interstiziali miocardiche [già descritte da Schmorl (25)], costituite da noduli istiocitari. Nel tessuto vicino ha trovato infiltrazioni di polinucleari e di eosinofili, questi ultimi qualche vólta numericamente preponderanti. Nelle pareti vasali l'A. ha trovato edema di alto grado nella media e nell'avventizia ed anche nel tessuto perivascolare. Nei casi a decorso più lungo (morti dopo 6-8 settimane dopo l'inizio dello esantema scarlattinoso), ha descritto *formazioni nodulari istiocitarie nel miocardio*. In 4 casi ha trovato noduli costituiti da cellule basofile *che per lo aspetto e per la loro disposizione non sono affatto distinguibili dai veri noduli del reumatismo specifico*. Analogo reperto ha trovato nelle capsule articolari e nel tessuto peritonsillare, mentre dal sangue di tutti i casi ha coltivato lo streptococco emolitico. Di speciale interesse è il reperto dei *noduli istiocitari nel tessuto peritonsillare e nella muscolatura faringea, non solo nella scarlattina settica ma anche nei casi di tonsillite recidivante*. Questi infiltrati nodulari che nei casi molto freschi mostrano un quadro cellulare multiforme, nei casi a decorso più lungo sono nel vero senso della parola istiocitari, noduliformi; il tessuto tra le cellule è edematizzato, i fasci muscolari possono essere distrutti, cosicchè anche qui si trova una grande rassomiglianza con le lesioni reumatiche.

E' evidente l'importanza di questi reperti nei riguardi della cosidetta specificità etiologica delle lesioni del reumatismo specifico. Siegmund spiega le formazioni nodulari come una speciale risposta allergica di certi organismi all'infezione streptococcica.

Nel nostro Caso III le lesioni specifiche erano quantitativamente più accentuate specialmente nel tessuto sottoendocardico (vedi descrizione istol. e fig. 2, Caso III); ed è veramente difficile poter dire se tali lesioni possono essere state prodotte dalla scarlattina settica. Il decorso della malattia ed anche le sue manifestazioni istologiche appaiono piuttosto reumatiche che scarlattinose, come già abbiamo riferito nel protocollo istologico e nel Riassunto del Caso III.

Dal lavoro di Siegmund proviene che quasi tutte le scarlattine settiche sono combinate a lesioni vasali, una metà di esse a lesioni miocardiche (50 %), una minor parte a noduli istiocitari di Aschoff nel miocardio (70 %), e ad una sorprendente frequenza di *lesioni peritonsillari costituite da noduli istiocitari*.

Questo reperto è un colpo contro la dottrina fino ad oggi sostenuta sulla specificità etiologica delle formazioni morfologicamente specifiche nei riguardi del reumatismo, ma si presta ad un importante ravvicinamento in quanto che moltissimi AA. sostengono, al lume delle più recenti ricerche, l'origine streptococcica della scarlattina, e d'altra parte numerosissimi AA.

(tra i quali sono da ricordare Lusena, Chini, Magrassi, Corelli, della Clinica Medica di Roma) riferiscono in base ad accuratissimi studi clinici e sperimentali sull'importanza che lo streptococco può avere nei riguardi del reumatismo specifico.

Noi non possiamo dire fino a qual punto possa farsi il ravvicinamento tra il reumatismo specifico e la scarlattina, o possa istituirsi una valutazione batterica, tossica, allergica comune alle due malattie; abbiamo voluto limitarci alla esposizione dei fatti commentandoli con brevi considerazioni, ma certamente non si possono escludere la possibilità e l'eventualità che le due malattie, per la stessa via d'ingresso, contemporaneamente o successivamente, si producano.

RIASSUNTO.

1) Sono stati descritti clinicamente ed anatomopatologicamente tre casi di reumatismo specifico, di cui due morti al primo attacco della malattia reumatica.

2) Lesioni vasali sono state trovate in tutti e tre i casi; nel I caso specialmente a carico delle arterie coronarie; nel II caso e nel III caso anche nelle arterie spleniche; e nel III caso soprattutto nei vasi polmonari.

3) Le lesioni tonsillari e peritonsillari si sono dimostrate più accentuate nei due casi a più breve decorso.

4) Vengono discussi i possibili rapporti tra reumatismo specifico e scarlattina.

BIBLIOGRAFIA.

1. Zinzk. Klin. Woch., *17*, 278, (1938).
2. Fingerland. *Arterite, periarterite, miocardite e dermatite postsalvarsaniche come malattie idiosincrasico-allergiche.* Casopisu lékaru ceskych, *12*, 13, (1937).
3. Sikl. *Eosinophile Myocarditis als idiosinkrasisch-allergische Erkrankung.* Frankf. Zeitschr. für Pathol., Bd. *49*. 20, (1936).
4. Karsner e Bayless. *Coronary arteries in rheumatic fever.* The Am. Heart. Journ., *5*, 557 (1937).
5. Rabé. *Contribution à l'étude des lesions des artères dans l'infection rhumatismale.* Presse Méd., *10*, 927, (1902).
6. Wiesel e Loevy. *Die Erkrankungen den peripheren Gefässe bei akuter und chronischer Kreislaufinsuffizienz.* Wien. Klin. Woch., *45*, 1083, (1919).
7. Watjen. *Eine besonderer Fall rheumatischer Myocarditis.* Verhandl. der Dtsch. Pathol. Ges., *18*, 223, (1921).
8. Roth. *Multiple Aneurysmen der Arteria poplitea durch rheumatische Gefässwndschaden.* Frankf. Zeitschr. für Pathol., *4*, 331, (1937).
9. Gross, Kugel e Epstein. *Lesions of the coronary arteries and their branches in rheumatic fever.* The Am. Journ. of Pathol., *2*, 253, (1935).
10. Gräff. *Rheumatismus und rheumatische Erkrankungen.* Urban e Schwarzenberg, Berlin-Wien, p. 23, (1936).
11. Syllaba. *Sur la question de diagnostic et de pronostic de l'endocardite infectieus à évolution lente.* C. r. du XIX Congr. Franç. de Méd., Paris, p. 120, (1927).
12. Gräff. *Der Primärinfekt des Rheumatismus infectiosus specificus.* Verhandl. der Dtsch. Pathol. Ges., 206, (1931).
13. Fahr. *Beitrag zur Frage der rheumatischen Granulomatose.* Klin. Woch., *43*, 1995, (1929).
14. Letulle, Besançon e Weil, Huguenin, Albot e Foulon. Citati da Sikl. *Pathologie of Myocardum,* in: Rapports du Congrès Tchécoslovaque de Cardiologie, Prague, p. 141, (1933).
15. Holsti. *Beitrage zur Kenntniss der Tonsillen bei den rheumatischen Gelenkaffektionen.* Arb. a. d. pathol. Inst. d. Univ. Helsingfors, *3*, 413, (1923-25).

ID. *Zur Kenntniss der Arteritis verrucosa*. Arb. a. d. pathol. Inst. d. Univ. Helsingfors, 5, 110, (1927-28).
16. FRIEDBERG e GROSS. *Periarteritis nodosa (necrotizing arteritis) associated with rheumatic heart disease*. Arch. Int. Med., *54*, 170, (1934).
17. COOMBS, citato da:
18. MÖNCKEBERG. *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie* von HENKE e LUBARSCH. Bd. II.
19. JOCHMANN e HEGLER. *Lehrbuch d. Infektionskrankeiten*, Springer, Berlin, 696, 713-730, (1924).
20. ROLLY. Citato da (19).
21. PELNÁR. *Patologia e Terapia delle malattie interne*. Bursìk e Kohout, Praga.
22. WAREMBOURG e CORNILLE. *Scarlatine et Rhumatisme*. Presse Médicale, *65*, 1928 (1934).
23. BODARD, HUMAN e DURAN *Rhumatisme articulaire aigu franc au decours d'une scarlatine*. Presse Méd., *98*, 1984, (1934).
24. SIEGMUND. *Veränderungen des Herzens und der Gefässwände bei septischen Scharlach*. Verhandl. d. Dtsch. Pathol. Ges., 231, (1931).
25. FAHR e SCHMORL. Citati da (24).

CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: Prof. C. FRUGONI

Contributo alla questione dell'influenza dei sali neutri sulla velocità di sedimentazione.

Dott. ANITA SAURER.

La determinazione della velocità di sedimentazione delle emazie ha acquistato sempre maggior importanza fra i vari metodi d'indagine clinica.

Sulla base di un vasto materiale clinico, a tale ricerca si attribuisce ora un significato pratico abbastanza preciso, sebbene il fenomeno stesso « velocità di sedimentazione delle emazie » non sia ancor ben noto nella sua genesi, dipendendo da molteplici fattori, dei quali molti ci sfuggono e altri vanno soggetti a facili variazioni a seconda delle condizioni, in cui detta prova viene eseguita.

Riassuntivamente si può dire che, oltre la forza di gravità e l'azione — pochissimo variabile a seconda delle varie prove, se la tecnica sia stata standardizzata in maniera rigorosa — delle pareti della pipetta di Westergreen, nel determinismo della sedimentazione delle emazie hanno massimo valore i rapporti dinamici fra plasma ed emazie. Particolarmente importanti sono i fattori che provocano agglutinazione di eritrociti e quindi un ridursi della loro superficie di contatto col liquido in cui sono sospesi (1), mentre effetto opposto avrebbero i fattori capaci di aumentare la dispersione delle emazie. Tra i fattori che modificano la V.D.S. ricordiamo ancora p. es. la posizione più o meno verticale dei tubi di Westergreen, la diluizione del plasma, il rapporto quantitativo plasma-globuli del sangue, i fenomeni di superficie tra plasma e globuli (Melli), la temperatura a cui si opera.

A proposito di quest'ultimo fattore, tuttavia, si deve rilevare che il rapporto diretto fra aumento della temperatura e aumento della V. S., già da tempo dimostrato (Plaut, Toscfowicz, Puddu, Gram, Velicogna e altri AA.), sembra da ricerche recentissime (Carlinfanti e Balestrieri) non essere del tutto costante quando si prendano in esame individui, la cui crasi ematica sia anche di poco alterata nel rapporto plasma-globuli.

Massima importanza va attribuita d'altra parte alla struttura del plasma, e, fra i componenti organici di esso, specialmente alle proteine, nelle loro varie frazioni.

Relativamente poco conosciuto e quasi affatto trascurato negli studi degli ultimi anni è l'effetto degli elettroliti sulla V. S. Mentre parecchi anni or sono parecchi lavori furono pubblicati su quest'argomento, non abbiamo trovato quasi nessun accenno ad esso nella letteratura più recente.

E' evidente che attraverso lo studio di ciascun nuovo fattore tratto in causa per spiegare il meccanismo e le variazioni del fenomeno che ci interessa, è possibile analizzare più da vicino l'essenza stessa della sedimentazione eritrocitica.

E che ciò valga anche — e sopratutto — per l'azione esercitata dagli elettroliti, sembra senz'altro verosimile, dato che si tratta di indagare sperimentalmente il complesso e fondamentale problema dei rapporti vicendevoli fra struttura plasmatica e struttura delle emazie, in altre parole, si tratta di mettere in evidenza quegli elementi di ordine chimico e fisico-chimico, i quali sono sicuramente per gran parte causa del fenomeno e delle sue variazioni patologiche e sperimentali. Tale più larga conoscenza di esso può essere d'importanza pratica e forse anche può contribuire a chiarire vari altri problemi.

*
* *

Nelle ricerche che riferiamo in questa nota, abbiamo studiato sia l'effetto della concentrazione di un solfato metallico, sia quello della natura del suo catione, sulla sedimentazione delle emazie.

Tutte le esperienze furono eseguite su sangue umano citratato, a mezzo di una soluzione di citrato di Na al 3 % che veniva aggiunta al sangue, appena prelevato da una vena della piega del gomito, nelle proporzioni di 1 : 4.

La velocità di sedimentazione fu misurata secondo il metodo di Westergreen.

A. — Esperienze con $CuSO_4$.

In una prima serie di venti esperienze è stato preso in esame l'effetto del $CuSO_4$ in sè e a seconda della sua concentrazione.

Del $CuSO_4$ adoperammo da principio una soluzione in Na Cl 0,85 %, poi la semplice soluzione acquosa.

Il sangue, appena prelevato e reso incoagulabile, veniva diviso in varie aliquote di cc. 1,8 a cui si aggiungevano in comuni provette, cc. 0,2 di soluzioni di $CuSO_4$ a titolo progressivamente crescente e cioè n/64, n/32, n/16, n/8, n/4, n/2.

Di ognuna di queste miscele si misurava la V. S. con osservazioni ripetute, dopo 1 ora, 2 ore e 24 ore; talora venivano eseguite anche osservazioni più frequenti nelle 24 ore, onde poter seguire con esattezza l'andamento del fenomeno, costruendo alcune curve con un maggior numero di punti sperimentali.

In tal modo si procedeva p. es. ogni volta che avevamo potuto rilevare che, ad una determinata concentrazione dell'elettrolita, corrispondeva una variazione netta della V. S. Furono ogni volta istituiti controlli con miscele di sangue, citratato e solvente dell'elettrolita in esperimento.

Abbiamo preso in esame sangue di soggetti ammalati o convalescenti, con V. S. normale e sangue di soggetti con V. S. patologicamente aumentata; questi erano vari casi di poliartrite acuta, di pleurite, di tbc. polmonare, uno di endocardite lenta, uno di ascesso della regione glutea.

*
* *

Le modificazioni della V. S. da noi osservate nelle suddette condizioni sperimentali, sono di un tipo costante, come appare evidente dalla seguente grafica costruita con i risultati di alcuni nostri protocolli.

1. In ragione diretta dell'aumento dalla concentrazione delle soluzioni di $CuSO_4$ messe a contatto col sangue, la V. S. delle emazie presenta le modificazioni seguenti:

1) Aumenta progressivamente e in grado rilevante fino a una determinata concentrazione della soluzione di $CuSO_4$, concentrazione ottimale per evidenziare questo fenomeno.

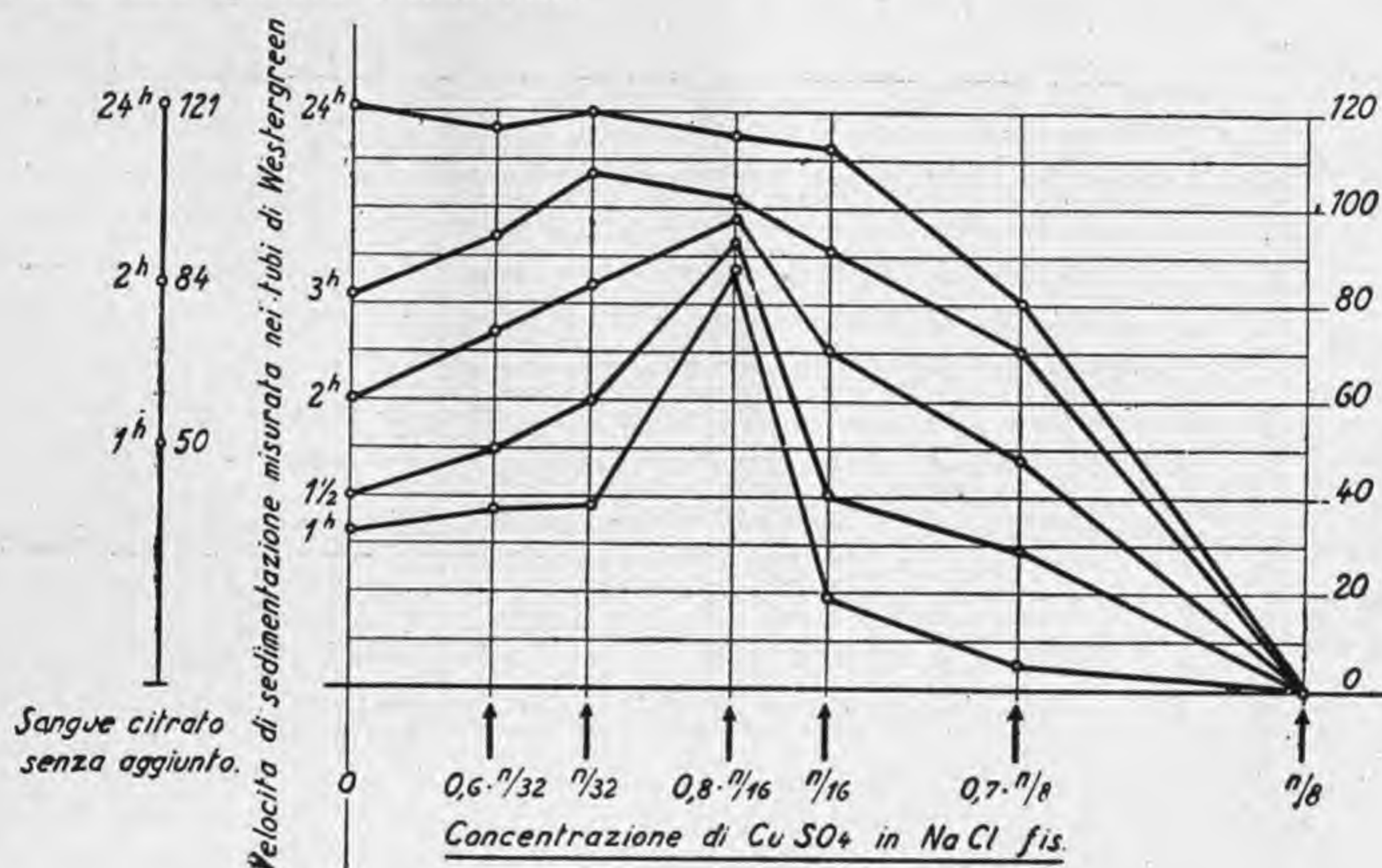



Fig. 1.

Nei casi, in cui vi era aumento notevole della V.D.S., si nota un fenomeno collaterale di un certo interesse, consistente in una conspicua stratificazione della colonna degli eritrociti, a limite superiore (verso il plasma) sfumato. Probabilmente questo fenomeno è conseguenza di sedimentazione ritmica di diversi gruppi di eritrociti. Un fenomeno analogo è stato osservato anche da Ducceschi.

Tale aumento è riferible all'azione del $CuSO_4$, poichè non si verifica mai nei controlli eseguiti con aggiunta semplicemente del solvente del $CuSO_4$.

2) Diminuisce poi progressivamente, quando si provano concentrazioni della soluzione di $CuSO_4$ progressivamente superiori a quella ora detta ottimale. Anche questa diminuzione della V.S. è da ritenersi un effetto del $CuSO_4$, perchè continua anche oltre il punto in cui di nuovo si è raggiunto il valore di partenza e continua fino a che la V.D.S. è ridotta a zero.

2. Le concentrazioni di CuSO necessarie per mettere in evidenza queste modificazioni della V.S. variano a seconda del soggetto da cui il sangue è stato prelevato.

3. Così pure varia a seconda dei soggetti presi in esame sia il periodo di tempo, dopo il quale le suddette modificazioni si fanno evidenti, sia quello dopo il quale esse scompaiono.

4. I fenomeni fin qui descritti sono molto più evidenti nel sangue con V.S. patol. elevata, che non nel sangue con V.S. normale. In questo l'osservazione dopo 24 ore dette qualche volta risultati positivi inesistenti dopo

1-2 ore; al contrario — come è intuitivo — l'attesa di 24 ore tende a rettificare le variazioni determinate dal $CuSO_4$ nella V.S. patol. elevata di sangue patologico.

B. — *Esperienze con $ZnSO_4$ ed altri solfati metallici.*

Otto esperienze analoghe eseguite con $ZnSO_4$, hanno fornito i seguenti risultati.

Le modificazioni della V.S. in rapporto al variare della concentrazione della soluzione di $ZnSO_4$ posta in contatto col sangue, sono in complesso analoghe a quelle precedentemente osservate quale effetto del $CuSO_4$, però le dosi attive di $ZnSO_4$ sono, quanto a massa, superiori a quelle di $CuSO_4$.

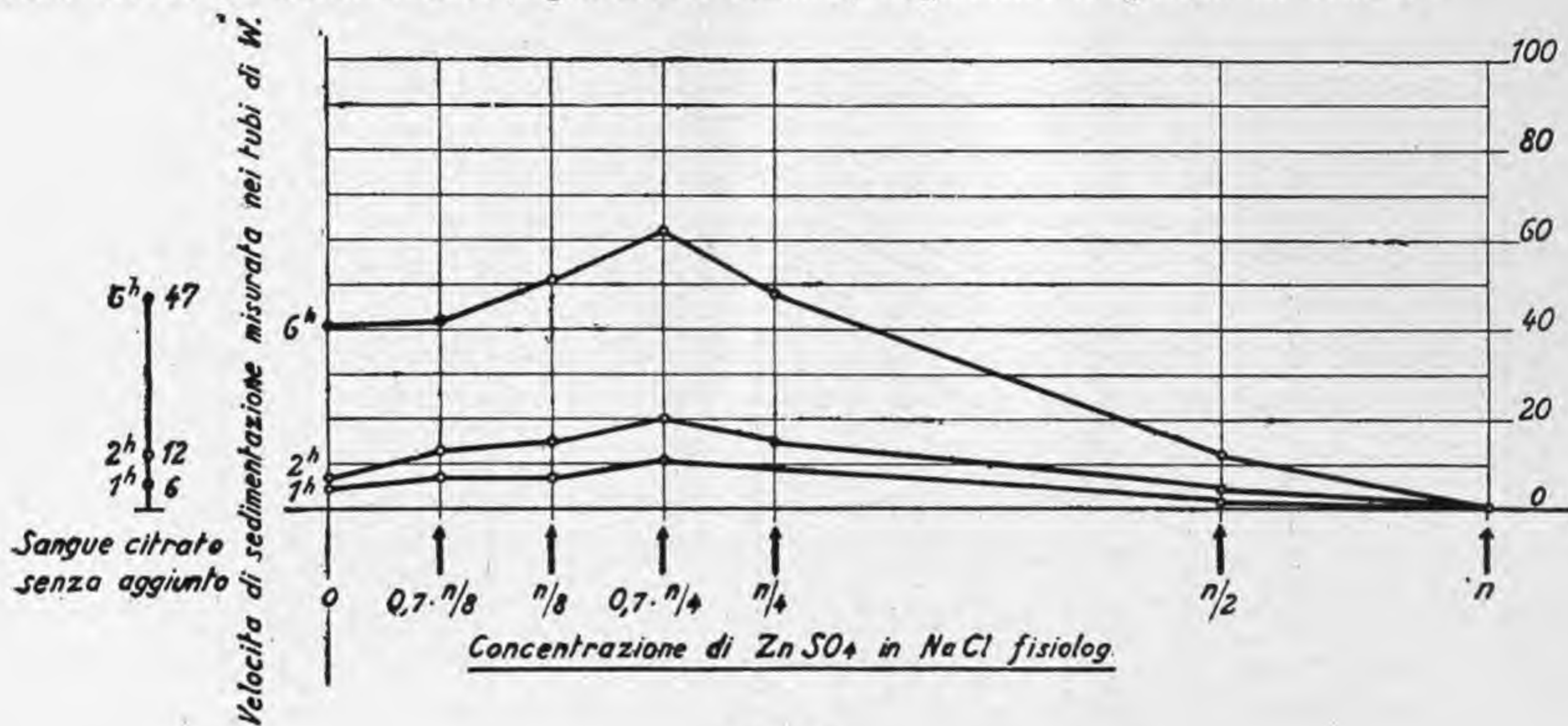



FIG. 2.

Ne è una conseguenza che l'intera curva che esprime la V.D.S. in funzione della dose di solfato metallico, è nel caso del $ZnSO_4$, spostata a destra rispetto alla curva del $CuSO_4$.

In alcune altre analoghe esperienze eseguite con i solfati di Co, Mn, Mg, Na, Al, Li, Na e K, ottenemmo, variando le rispettive concentrazioni di questi, modificazioni della V.D.S. più o meno regolarmente riferibili al tipo di quelle descritte per $CuSO_4$ e $ZuSO_4$, sebbene talora meno evidenti.

Per esempio, i solfati di Li, Na e K provocavano una diminuzione della V.D.S. soltanto a concentrazioni molto elevate. Poichè nemmeno in soluzioni sature inibivano completamente la V.D.S., era impossibile porre in contatto col sangue più grandi masse di sale soluto.

*
* *

Per studiare l'effetto della natura del catione sulle modificazioni della V.D.S., abbiamo infine intrapreso un ultimo gruppo di ricerche, sperimentando con soluzioni di vari solfati metallici, in soluzioni equimolecolari.

Furono adoperate le seguenti concentrazioni: 0,8n, n/2, n/4, n/4 × 0,8; n/8; n/16; n/16 × 0,8; n/32, n/64, n/200, n/2000 di solfati di Li, Na, Mg, K, Mn, Co, Cu, Zn, Al.

Da queste esperienze, potemmo vedere che la V.D.S. di uno stesso sangue era diversa a seconda del solfato metallico adoperato, pur essendo equimolecolari le soluzioni dei solfati stessi; tale diversità è quindi verosimilmente in rapporto con la natura del catione.

La seriazione dei cationi secondo il loro effetto sulla V.D.S. non sembra sovrapponibile a nessuna seriazione speciale, come p. es. quella dei pesi molecolari o quelle della serie di Hofmeister.

L'ordine era diverso secondo il campione di sangue usato.

*
* *

Un confronto delle nostre ricerche con quelle di altri AA. e particolarmente con i lavori di Enockson, Demurtas e Klobusisky, induce a considerare i risultati come un interessante contributo a questo argomento.

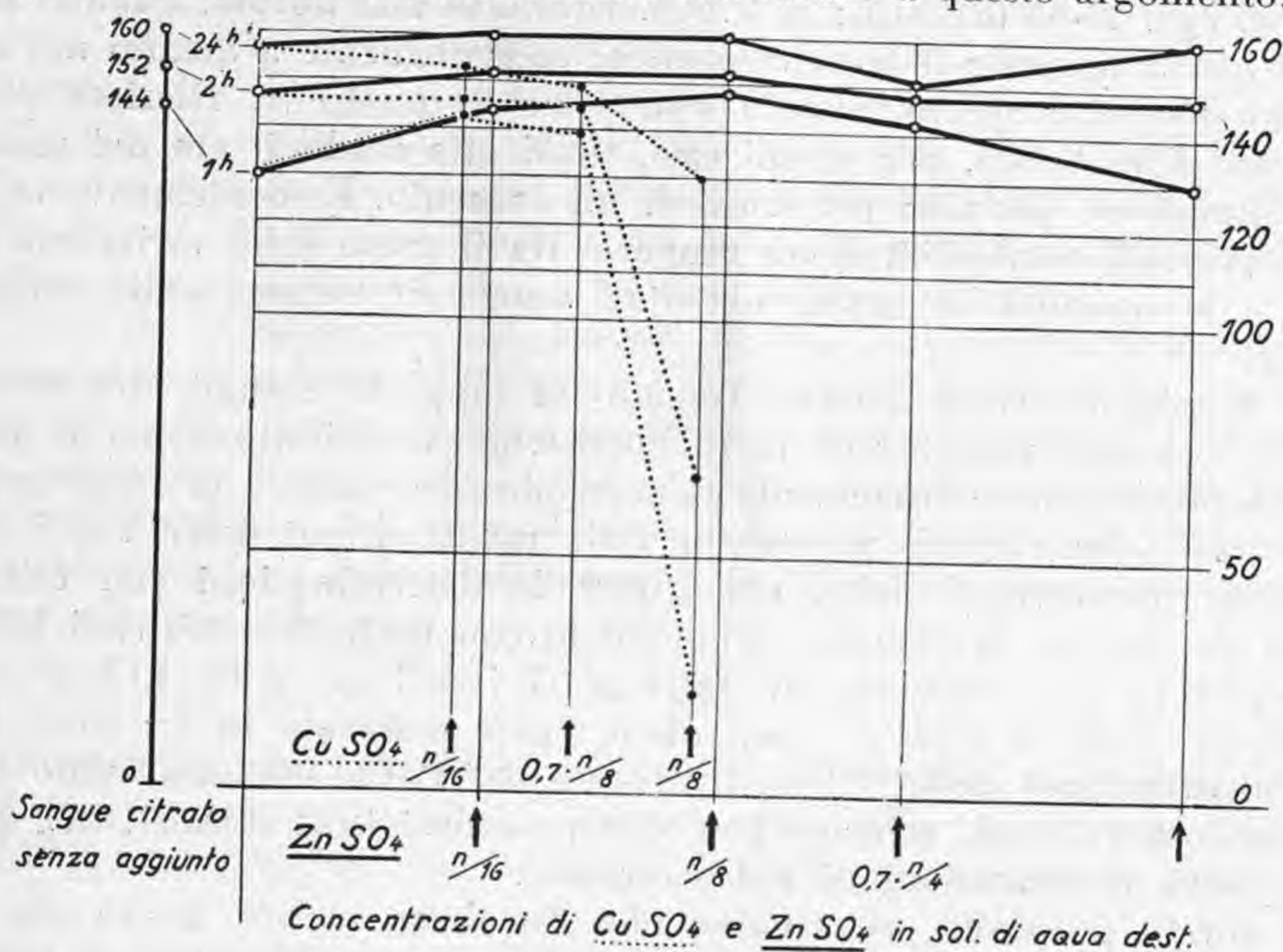



Fig. 3.

Ci intratterremo brevemente sulle analogie e sulle divergenze dei risultati e dei metodi altrui e nostri.

Enockson, sperimentando con soluzioni di NaCl a concentrazioni progressive (0,9-1,64 %) ha osservato, che la velocità di S. diminuiva con l'aumentare del titolo della soluzione adoperata; reperto simile a quello da noi trovato nelle esperienze con soluzioni di solfati metallici a titolo superiore a quello, che dava un aumento massimo della V.D.S.; reperto, questo nostro, assolutamente costante ed evidente anche nelle prove, in cui l'aumento precedente della V.D.S. non era di grado notevole.

D'altra parte i nostri stessi controlli eseguiti con miscele di NaCl 0,85 % e sangue citratato, hanno dimostrato valori di V.D.S. minori di quelli di rispettivi campioni di sangue semplicemente citratati.

Analogo significato hanno probabilmente le ricerche di X. Klobusitzky, dalle quali risulta un'azione inibente di alcuni sali sulla V.D.S. Questo A. impediva la coagulazione del sangue preso in esame, facendo uso di soluzioni saline a titolo adatto a questo scopo; non aggiungeva invece citrato di Na.

Studiando così contemporaneamente l'effetto sulla coagulazione e sulla V.D.S. della natura dei cationi [soluzioni di Cloruri (0,6n) e Ioduri (0,2n)] e quella degli anioni [soluzioni di sali d'ammonio (0,3-0,6 n) e di sodio (0,6-0,8n)], trovò, in contrasto con i nostri risultati, che le variazioni degli

effetti studiati coincidevano, per i detti cationi e anioni, con la serie di Hofmeister. Anche Demutras ha provato, prima « in vitro », poi « in vivo », l'azione di sali neutri sulla V.D.S. di sospensioni di eritrociti in soluzione isotonica di NaCl, aggiungendo quantità crescenti di sali di Na, Ca, K; ha così osservato variazioni irregolari della V.D.S., in rapporto alla qualità e alla concentrazione dei vari sali.

Nelle sue esperienze « in vivo », poi, egli ha osservato analoghe variazioni della V.D.S., durante i 10-30 minuti successivi ad un'iniezione endovenosa di cgr. 25-50 di $CaCl_2$; la V.D.S. ritornava alla norma, quando si era fatto di nuovo normale il tasso calcemico; coerentemente a quanto noi stessi abbiamo osservato sperimentando « in vitro », questo A. riferisce che la variazione della V.D.S. per alcuni casi, degli otto studiati, era nel senso di una diminuzione, per altri nel senso di un aumento. Evidentemente va fatta una riserva sull'eventualità di un rapporto fra il senso della variazione della V.D.S. e la quantità di $CaCl_2$ iniettata, nonchè il volume della soluzione iniettata.

P. Kurakane invece avrebbe trovato un rapporto costante fra calcemia e V.D.S., con ogni aumento di quello coesistendo una diminuzione di questa.

Ci sembra inoltre interessante la seguente osservazione di Demutras: in quattro casi, che avevano presentato varie modificazioni della V.D.S. nelle condizioni sperimentali dette, egli ripetè le determinazioni con eritrociti separati da sangue, defibrinato, scuotendolo con perle di vetro, poi lavati e poi sospesi in una soluzione di NaCl gr. 7, CaCl gr. 0,20, KCl gr. 0,20, $NaHCO_3$ gr. 1,80 su 1000 cc. acq. distil.; potè osservare in tre casi che le stesse modificazioni della V.D.S. provocate dal $CaCl_2$ iniettato erano in tal modo ancora evidenti, sebbene con valori assoluti tutti minori; nel quarto invece trovò modificazioni di senso opposto.

A questo proposito, ricordiamo che Enockson mentre aveva osservato — come poco fa dicemmo — una diminuzione progressiva della V.D.S. per effetto di soluzioni di NaCl a concentrazione crescente, ripetendo l'esperienza con eritrociti lavati e poi sospesi in una soluzione isotonica di glucosio, constatò modificazioni più complesse della V.D.S., rappresentate da un rapido aumento di essa, e da una successiva diminuzione; esattamente le stesse modificazioni, quali noi abbiamo ottenuto con soluzioni di $CuSO_4$ a titolo crescente.

In ogni esperienza, nelle prove a V.D.S. massima, questo A. — come noi stessi — ha rilevato che la linea di demarcazione fra eritrociti e plasma, nel tubo di Westergreen, non è netta, durante le prime ore dall'inizio dell'esperienza, pur diventandolo una volta completata la sedimentazione, certamente in rapporto a differenze della V.D.S. fra singoli gruppi di eritrociti.

Concludendo, l'unico dato della letteratura qui citata, che sia veramente antitetico ai nostri risultati, è quello del rapporto fra modificazioni della V.D.S. da aggiunta di elettroliti e serie di Hofmeister, che sarebbe stato dimostrato da Klobusitzky in contrasto del resto anche con ricerche di altri AA., precedenti alle sue.

Forse anche queste divergenze di risultati possono trovare una spiegazione nella diversità di concentrazione delle soluzioni saline adoperate; infatti Klobusitzky non ha — per le ragioni anzidette — sperimentato con soluzioni saline a concentrazioni inferiori alla minima necessaria per ottenere l'effetto anticoagulante. E' probabile, del resto, da un punto di vista più generale e quando si ricordino i numerosissimi fattori (elencati breve-

mente all'inizio di questo lavoro), i quali, in maggiore o minor grado, regolano l'andamento della velocità di sedimentazione delle emazie, che l'aggiunta al sangue di soluzioni saline variamente concentrate — tecnica generale di questo genere di esperienze — modifichi, oltre alla V.D.S., anche alcuni o tutti questi stessi fattori, che non sono poi altro che le costanti fisico-chimiche del sangue: pH, punto isoelettrico, tensione osmotica, viscosità, ecc.

Soltanto quando sarà esattamente documentato l'andamento di ognuno di questi molteplici fenomeni, che accompagnano e quindi influenzano quello studiato fin qui, della modificazione della V.D.S., si potranno utilmente confrontare fra di loro i risultati delle ricerche altrui e nostre, sull'effetto degli elettroliti sulla V.D.S.; da tale confronto, può darsi risulti che la coincidenza fra serie di Hofmeister e variazioni della V.D.S. trovata da Klobusitzky dipende da un assestamento del tutto particolare — relativamente alle condizioni sper. di questo A. — dei vari fattori ora detti.

Un'altra caratteristica del sangue, p. es., viene profondamente alterata da aggiunta di soluzioni variamente concentrate di elettroliti: la coagulazione, che, secondo osservazioni moderne (Lampert) a mezzo di soluzioni saline variamente concentrate, viene in varia maniera modificata, potendosi ottenere l'inibizione della coagulazione o la coagulazione completa con retrazione del coagulo o infine inibizione della retrazione del coagulo nonostante la avvenuta coagulazione.

* * *

Preferiamo non addentrarci nella interpretazione molecolare dei fenomeni da noi osservati; poichè riteniamo che, allo stato attuale della questione, qualsiasi ipotesi non potrebbe altro che peccare per lo meno di unilateralità.

Va però, secondo noi, sottolineata l'importanza che, nel verificarsi della sedimentazione globulare in presenza di elettroliti, hanno verosimilmente le modificazioni strutturali degli eritrociti, mentre di solito vengono con preferenza considerate quelle del plasma. Depongono chiaramente per questo concetto le esperienze di Demutras e Enockson sulla V.D.S. di eritrociti lavati e sospesi in liquidi diversi dal plasma.

Occorre inoltre tener conto del fatto, che i sali metallici modificano certamente la permeabilità di membrana degli eritrociti, analogamente ad altri fattori, come risulta da ricerche recenti sull'emolisi. Non è escluso che un siffatto tipo di modificazione della membrana delle emazie (rottura dei normali rapporti fra la lecitina e la colesterina componenti la membrana e modificazioni delle varie proprietà colloidali di queste) si verifichi anche in esperienze come le nostre.

Sarà molto attraente tentare di chiarire questi problemi con ulteriori più complete ricerche.

RIASSUNTO.

L'A. studia l'azione di alcuni cationi sulla V.D.S. delle emazie. Non trova rapporti tra intensità di questa azione e serie di Hofmeister. Richiama l'attenzione sull'importanza del rapporto plasma/globuli e delle caratteristiche della membrana globulare, nel meccanismo generale delle V.D.S. dei globuli rossi.

BIBLIOGRAFIA.

Vedere le seguenti opere di carattere monografico:

REICHL N. *Blutkörperchensenkung.* Springer, Vienna, 1936.
LEFFKOWITZ M. *Blutkörperchensenkung.* Urban, Berlino, 1937; e i capitoli redatti da LAMPERT H. e da C. KLINKE nel trattato: *Medizinische Kolloidlehre* di SPIRO, LIESEGANG e LICHTWITZ, ed. Steinkoff, Dresda, 1935.

Inoltre:

CARLINFANTI e BALESTRIERI. Boll. Soc. Ital. Biol. Sperim., 1937.
DEMURTAS M. Il Morgagni, 1932.
ENOCKSON. Acta Med. Scandinavica, 1931.
KLOBUSITZKY D. V. e CSAPÒ J. Bioch. Zeit. 1925, B. 157.
KURAKANE. Beitr. Klin. Tuberkulose, 1934.
MELLI G. Minerva Med., 1927.

III.

ISTITUTO CARLO FORLANINI
CLINICA TISIOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: Prof. E. MORELLI

Il campo di applicazione del pneumotorace compressivo.

MESITI MARIO - FERRETTI RODOLFO

Abbiamo ritenuto utile, a scopo prevalentemente pratico, raccogliere in una nota le direttive dettate da E. Morelli per l'applicazione del pnt. compressivo. Di questo esporremo le varie indicazioni e le modalità di attuazione, illustrandole con alcuni casi clinici seguiti e osservati personalmente.

Premettiamo che per pnt. compressivo deve intendersi quel pnt. che agisce con una forza meccanica attiva sul polmone per determinare il collasso che per ragioni varie non si otterrebbe altrimenti. Non verrà adoperato il termine da molti adottato di pnt. ipertensivo, perchè chiamare così il pnt. che nacque con Forlanini per contrapporlo al cosidetto pnt. ipotensivo di M. Ascoli non ha una base teorica sufficiente, nè corrisponde ad un concetto utile di fisiomeccanica poichè sembrerebbe che l'effetto curativo sia racchiuso solo in una rigida formola di un valore manometrico matematicamente definito. Come giustamente osserva E. Morelli la pressione è un mezzo per determinare un collasso attivo, ma non sempre un pnt. a pressioni positive è compressivo per il polmone, in quanto una parte della pressione endopleurica può, almeno in alcuni casi, andare a perdersi su i territori o visceri extrapolmonari (mediastino, diaframma paralizzato, ecc.). Per questo il valore della pressione endopleurica non è sempre indice sicuro e matematico dell'azione che il clinico vuole portare sul polmone.

La prima indicazione del pnt. compressivo si ha nelle aderenze pleuriche localizzate in corso di pnt. terapeutico.

E' noto che la genesi delle aderenze pleuriche nel corso della tbc. polmonare è sempre una flogosi pleurica viscero-parietale a livello e concomitante ai focolai parenchimali. Esse sono presenti nel 60-70 % ed impiantandosi nei pressi delle lesioni parenchimali complicano il regolare andamento del trattamento collassoterapico, ostacolandone l'effetto curativo

Tralasciando di proposito ogni classificazione topografica e di fisionomia delle aderenze pleuriche (Aschoff, Cova, Maurer) accenniamo solo ad alcune osservazioni fondamentali derivanti da studi anatomopatologici e dalla pratica della Jacobaeus, e cioè che in quasi tutte le aderenze è contenuto del parenchima polmonare e che spesso le aderenze sono molto vascolarizzate (Scorpati, Omodei-Zorini, Daddi), o possono contenere focolai tubercolari ancora attivi.

Dal punto di vista clinico dobbiamo distinguere le aderenze non dannose da quelle che creano un impedimento all'utile esplicarsi dell'effetto collassoterapico. Nel primo caso ad es. facciamo rientrare quelle che si impiantano su territori sani e non hanno ripercussioni dirette sui territori malati od anche quelle che pur trovandosi a livello di zone lese sono state notevolmente allungate e non lasciano più apprezzare alcun reperto clinico e radiologico di lesione. Dannose invece sono quelle — la maggioranza — che comunque tengono sotto la loro azione diretta territori malati impedendone la completa retrazione.

E' evidente che il pnt. retrattivo non può avere valore in questa ultima evenienza: infatti non basta qui eliminare l'antagonismo patologico tra parete e polmone essendo la lesione polmonare mantenuta beante perchè legata alla parete toracica da un ponte anatomico.

Il benefico effetto di un trattamento mediante pnt. compressivo si ha per prima sulla struttura della aderenza per ragioni meccaniche, circolatorie ed istologiche. Si tratta di azioni che solo a scopo di analisi scientifica possiamo scindere, ma che in pratica si sommano e compenetrano.

Per la prima azione l'aderenza viene stirata, allungata ed assottigliata, mentre il parenchima polmonare in essa compreso subisce dapprima una progressiva atelettasia, a cui possono conseguire fenomeni regressivi dei vari elementi cellulari con susseguente sostituzione con tessuto di granulazione (Guglielmetti, Scorpati).

Nei riguardi dei vasi contenuti nella aderenza, quelli di maggiore dimensione a regime tensivo più elevato e godenti di notevole autonomia funzionale possono sfuggire all'azione compressiva e permanere sempre beanti; i piccoli vasi invece vanno incontro successivamente a riduzione di calibro sino a collabimento: le pareti quindi subiranno processi regressivi fino talora a totale obliterazione. Questa azione si esplica in modo particolare sui capillari la cui pressione nelle parti contigue alle venule scende a valori estremamente bassi (3-7 cm. di H_2O).

La chiusura dei capillari significa alterazione nutritizia del tessuto dell'aderenza, da cui la terza azione, istologica e biologica, manifestantesi con rapido invecchiamento del tessuto connettivale (passaggio in sclerosi) che per gran parte la costituisce.

Gli effetti pratici del trattamento compressivo sono: possibilità di raggiungere l'efficienza del pnt. nonostante la presenza delle aderenze, rottura spontanea di queste, possibilità del taglio mediante toracocaustica.

Per il primo punto se ad es. si avverano le condizioni di una caverna legata da una parte alla parete toracica e dall'altra al mediastino, essa potrà risentire direttamente e beneficamente delle forze compressive, notando però che tale effetto si esplica solo se il mediastino rimane fisso, facendo insieme alla parete toracica da punto di appoggio alla esplicazione di tali forze; se il mediastino invece venisse a cedere si potrebbero avere effetti dannosi, tra cui l'ingrandimento della lesione cavitaria.

A ciò aggiungasi che il beneficio potrà aversi per l'allungamento stesso dell'aderenza, che potrà giungere al punto da non far risentire la sua azione traente sulle zone polmonari di impianto.

La rottura sarà facile per le aderenze piccole e recenti; sarà più difficile ma pure possibile, con trattamento alquanto più prolungato, per quelle di antica data. E. Morelli per spiegare il meccanismo di rottura al di fuori di un intervento chirurgico, fa un paragone che nella sua semplicità trova il suo più grande valore. Egli dice che esercitando alle due estremità di un filo di ferro una trazione continua, per romperlo occorrerebbe una forza molto grande; se invece si fanno sul filo dei movimenti alternati e continui di flessione con cambiamenti di tensione, esso si rompe facilmente. Per la rottura delle aderenze si ha ad un di presso il medesimo meccanismo: infatti la pressione del pnt. compressivo che le tiene stirate non è sempre costante, ma variabile continuamente per momenti diversi (respirazione, fonazione, tosse, ecc.), donde un loro continuo stiramento e rilasciamento.

M. Nella, a. 18. Pnt. compressivo per aderenza localizzata: inizia pnt. S. nell'agosto 1937: risulta inefficiente per grossa aderenza apicolaterale ad impianto sulla lesione

FIG. 1.

cavitaria; la fig. 1 mostra l'aderenza dopo 7 mesi di pnt. condotto a pressioni atmosferiche e con rifornimenti a distanza di 5 giorni.

Nell'aprile 1938 si inizia il trattamento con pnt. compressivo: le pressioni vengono gradualmente portate intorno a + 18 + 20 con rifornimenti a giorni alterni; la fig. 2 mostra l'allungamento e l'assottigliamento della aderenza dopo 50 giorni di trattamento; si noti la presenza di pneumoperitoneo costituito per i disturbi gastrici presentati dalla p. con ottimo risultato clinico.

Il 27 giugno 1938 si attua intervento di toracocaustica secondo Iacobaeus, con cui si reseca una grossa aderenza a cordone latero-apicale della grossezza di un dito mignolo insieme ad una aderenza posteriore cordoniforme più sottile; la fig. 3 mostra lo stato del pnt. dopo alcuni giorni da tale intervento.

Negli effetti meccanici, circolatori ed istologici della compressione sulle aderenze vediamo elementi di fondamentale importanza per quelle che non si possono sgretolare e rompere spontaneamente; esse troveranno nel tratta-

mento compressivo l'elemento preparatore per un intervento di toracocaustica, il quale potrà essere condotto con maggiore tranquillità di buon esito (figg. 1, 2, 3). Le azioni suddette infatti hanno potuto allungarle e trasfor-

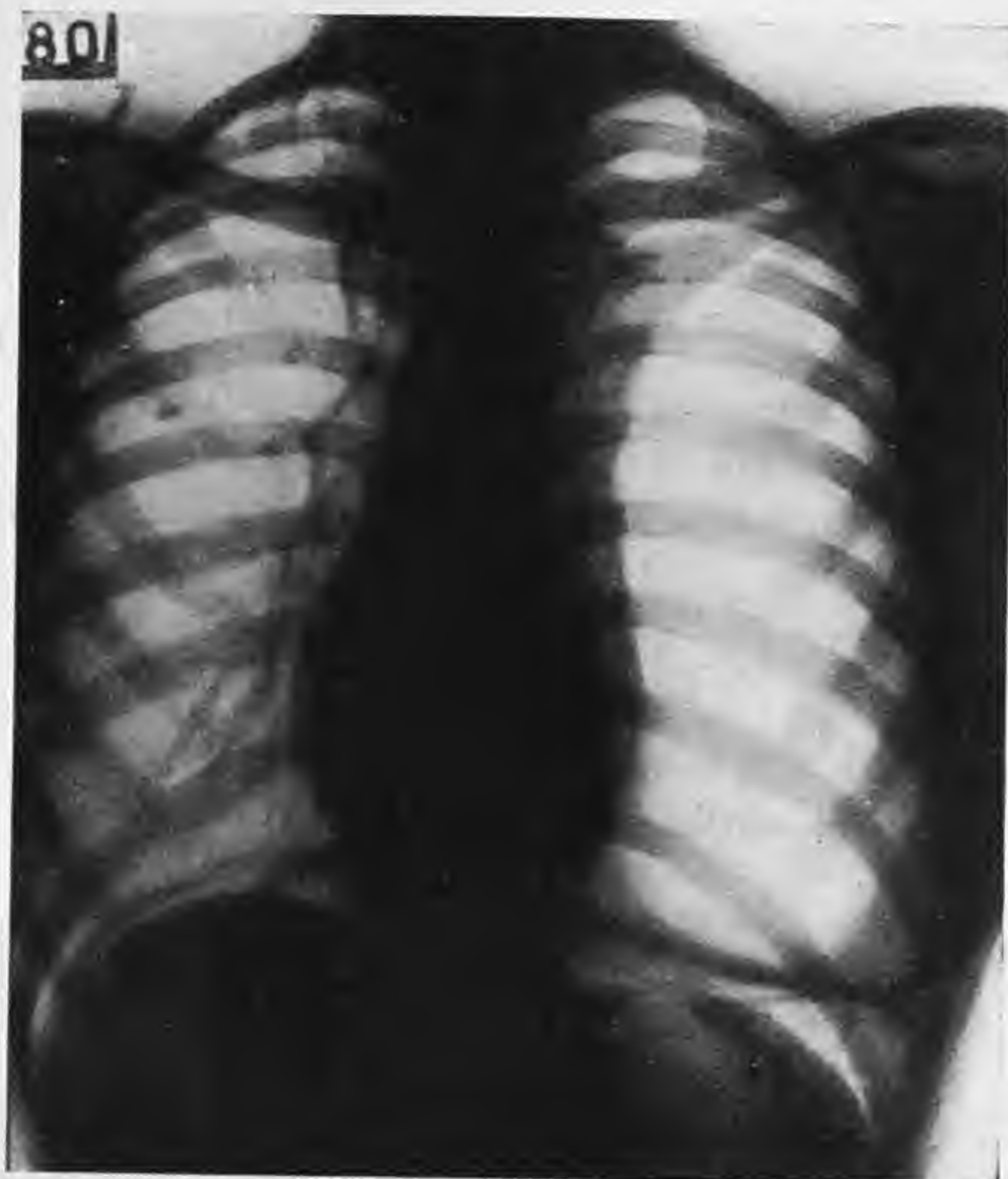



FIG. 2.

FIG. 3.

marne la costituzione anatomica: in tal modo oltre al fatto che la loro resezione è tecnicamente facilitata, il contenuto dell'aderenza può essere più agevolmente esplorato durante l'intervento: vengono così di molto diminuite le

complicanze di gemizio sanguigno, l'evenienza di perforazioni polmonari anche piccole, e quindi le facili e talora gravi reazioni pleuriche con presenza talora di fistola polmonare.

Una menzione particolare merita il pnt. compressivo per aderenze in corso di pnt. bilaterale.

Poichè, come è noto, il pnt. bilaterale deve essere condotto sempre col più completo equilibrio funzionale, e se squilibrio si produce non deve essere che di breve durata, le direttive terapeutiche qui consistono in primo luogo nel fare che lo squilibrio che si provoca sia il più possibile temporaneo, in secondo luogo nel diminuire gli effetti dannosi di esso.

Durante il trattamento compressivo di un lato si deve dunque creare, ai fini pratici e funzionali, un equilibrio molto vicino a quello di un pnt. monolaterale mediante una larga riespansione del polmone opposto, sorvegliando che non si vada a perdere la bolla gassosa, nè si formino nuove aderenze.

Nel caso di pnt. bilaterale con aderenze in entrambi i campi il trattamento si può ripetere successivamente con il medesimo indirizzo dai due lati.

I risultati così ottenuti sono brillanti, come dimostra il caso illustrato nelle figure 4, 5, 6, 7.

FIG. 4.

P. Olga, a. 28. Pnt. compressivo in corso di pnt. bilaterale per aderenze biapicali.

Nel gennaio 1937 inizia collassoterapia bilaterale simultanea (fig. 4) che risulta inefficiente bilateralmente per presenza di numerose aderenze biapicali.

Nell'aprile 1937 si attua pnt. compressivo a S, mentre si mantiene il pnt. D piccolo ed apicale; dopo un mese di trattamento si attua (12 maggio 1937) toracocaustica secondo Iacobaeus a S. (fig. 5) con cui viene resecato un sistema di aderenze a vele superiori e superoposteriori con collasso completo dell'apice.

Mentre si riespande e si rende elettivo il pnt. S, si attua pnt. compressivo dal lato D: dopo circa un mese si è in condizioni di attuare intervento di Iacobeaus anche a D (fig. 6), con cui si reseca una corta aderenza laterale di media grossezza e larga, mentre all'apice si intacca agli estremi una corta aderenza a vela: rimane così il polmone aderente al mediastino.

Nel marzo 1938 il pnt. destro viene abbandonato, mentre si continua collassoterapia a S con pnt. elettivo (fig. 7).

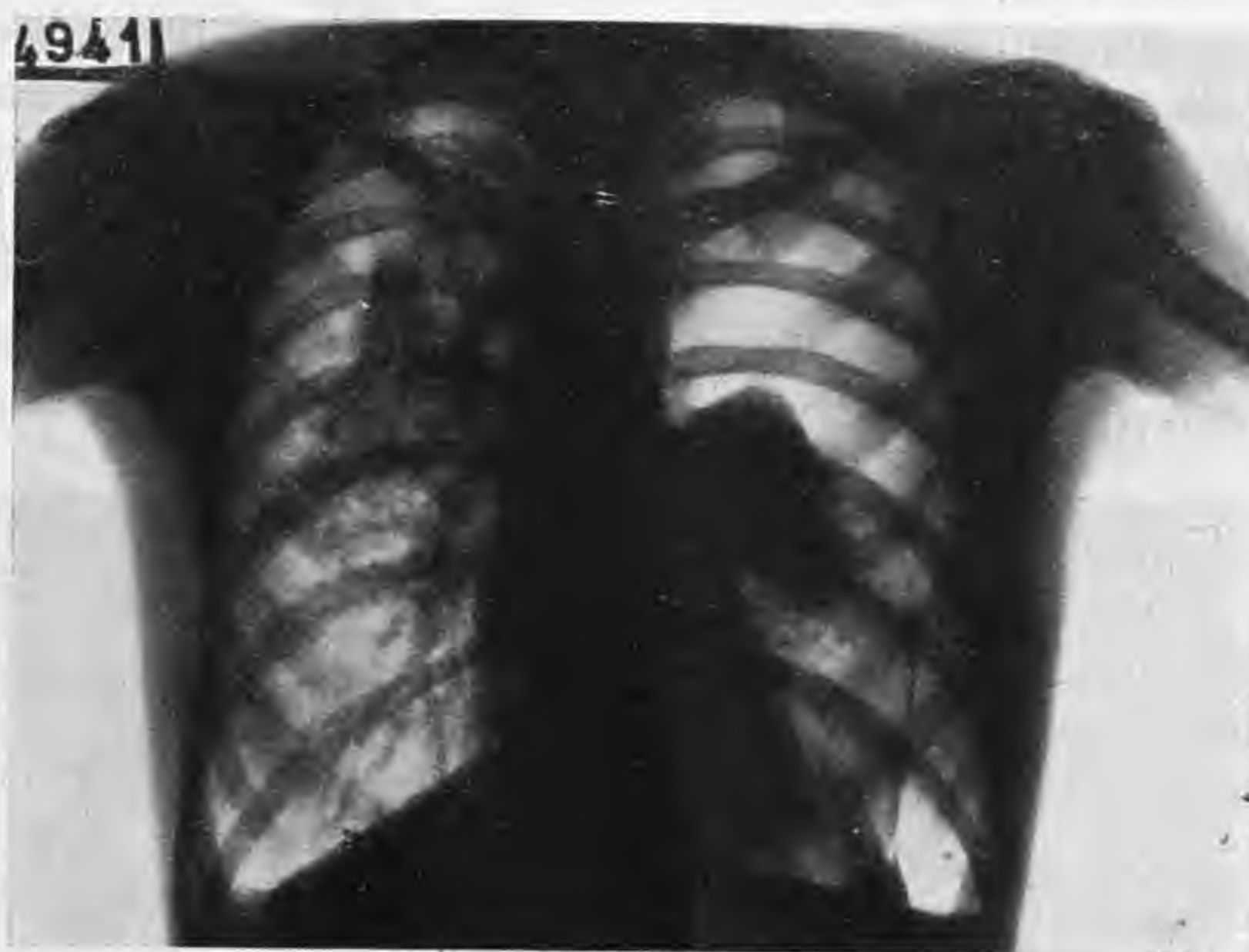



FIG. 5.

FIG. 6.

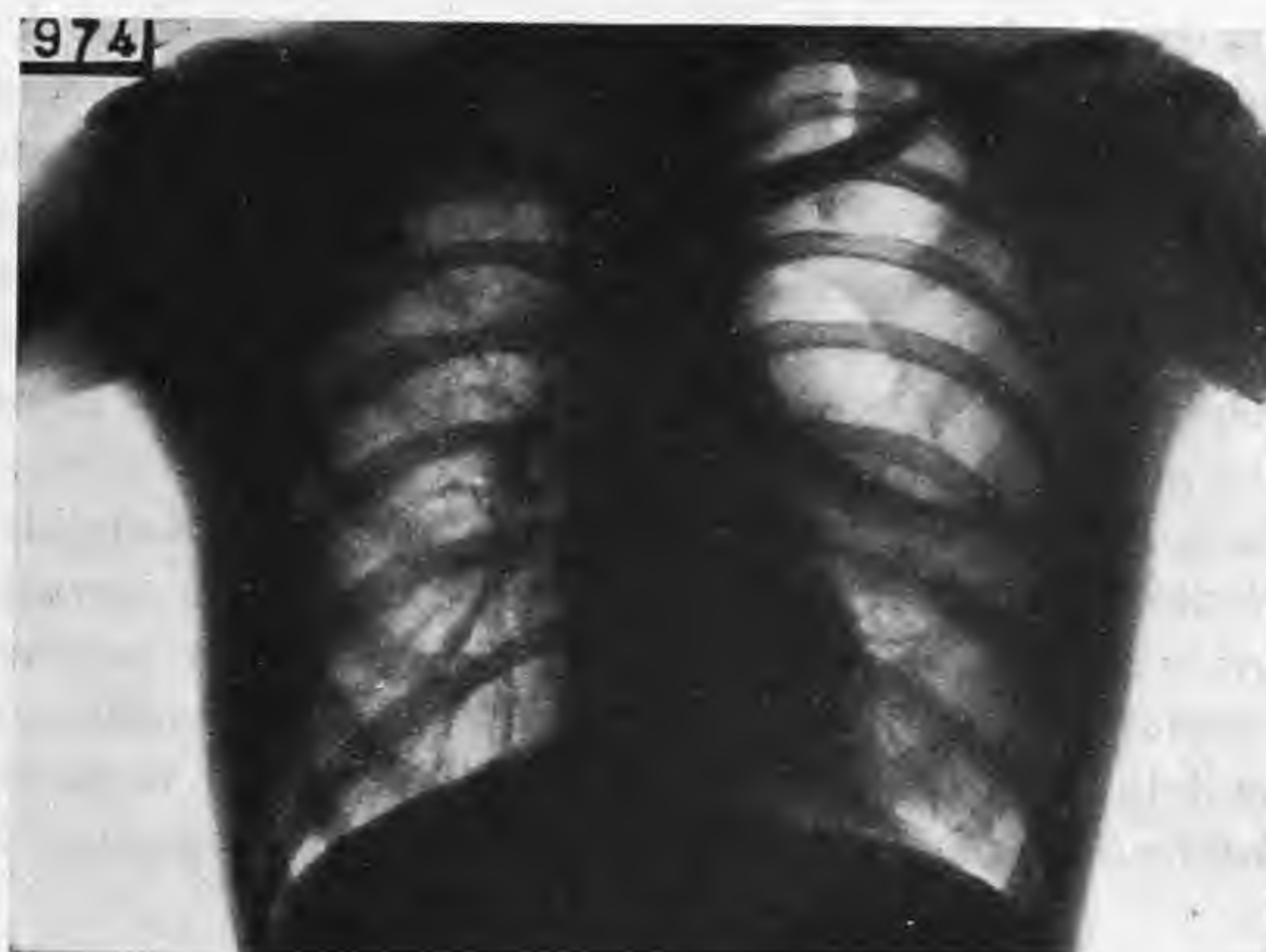



FIG. 7.

Per la condotta del pnt. compressivo in simili evenienze, pur premettendo che in ogni caso sarà necessario un particolare procedimento da riferire allo stato di equilibrio e di resistenza del mediastino, crediamo di poter dare le seguenti direttive generali.

Anzitutto notiamo che è implicito nel nostro concetto di pnt. compressivo che esso non deve durare a lungo, nè può costituire tutta la cura, ma solo un breve periodo nel decorso di un trattamento collassoterapico.

Le linee direttive generali di condotta si possono schematizzare in tre fasi.

La prima è compressiva: partendo dalle pressioni atmosferiche si passa gradatamente a pressioni endopleuriche sempre più elevate fino a raggiungere quella pressione massima che clinicamente si ritiene opportuna e dal lato funzionale cardiorespiratorio non dannosa.

E. Morelli afferma che l'importanza base di questa prima fase non sta tanto nel valore assoluto delle pressioni manometriche terminali, ma nel mantenere sempre nel cavo pleurico una pressione costantemente positiva e entro certo limiti progressivamente crescente.

Tale scopo si raggiunge ravvicinando i rifornimenti fino ove occorresse a introduzioni gionaliere, in modo che le pressioni iniziali non ritornino mai alla negatività.

La durata di questo primo periodo è varia e va stabilita per ogni caso a seconda dei risultati clinici che si ottengono o che ci si è proposti.

La seconda fase è caratterizzata dalla rottura spontanea o dal taglio chirurgico delle aderenze, che solo può essere evitato nel caso di completa efficienza clinico-radiologica.

Terza ed ultima fase è la detensione: sia nei casi in cui si sia raggiunto lo scopo propostoci, che nei casi in cui nulla si è potuto ottenere, si passa gradualmente ad un regime tensivo normale, ed in generale a quello più adatto per un collasso efficiente nei casi riusciti. I rifornimenti del pnt. vengono gradualmente distanziati e le pressioni manometriche ridotte lentamente insieme alla quantità di gas introdotto.

In tutte queste tre fasi, e specie nella prima, è necessario tenere nel massimo conto lo stato funzionale del paziente dal punto di vista cardiocircolatorio e respiratorio; ma di ciò tratteremo diffusamente parlando delle complicanze.

La seconda indicazione del pneumotorace compressivo si ha in alcune caverne scarsamente retraibili. Secondo una recente classificazione fatta nella nostra Scuola (Monaldi) il contorno cavitario può presentare una capacità retrattiva superiore o almeno eguale a quella del parenchima sano disteso, oppure può essere scarsamente deformabile o in fine può essere rigido.

Il primo tipo di caverna non interessa per il pneumotorace compressivo, poichè è sufficiente anche un modico abbassamento della tensione complessiva del viscere per ottenerne la elisione.

Le caverne a contorno scarsamente deformabile possono dividersi in due gruppi: la riduzione di deformabilità può essere dovuta a vasta infiltrazione del parenchima circostante o a riduzione di elasticità per sovrapposizione parcellare di tessuto di granulazione il quale, come è noto, porta al facile spezzettamento delle fibre elastiche, o infine per troppo vasta sovrapposizione di detriti essudativo-caseosi nelle parti più interne del contorno cavitario.

Le caverne di terzo tipo, cioè rigide, possono essere definitivamente o solo relativamente indeformabili. Le prime si hanno allorchè il tessuto pericavitario è trasformato pressochè omogeneamente in un processo connettivo sclerotico: è questa però una evenienza assai rara e riscontrabile solo quando coesiste vasta invasione connettivale della superficie polmonare. La rigidità relativa si ha invece quando la caverna è inscritta in vaste masse essudativo-caseose che invadono un largo tratto polmonare tutto intorno alla escavazione.

FIG. 8.

D. O. Lucia, a. 30. Trattamento di caverna relativamente rigida.

La p. viene in cura col quadro della fig. 8: il trattamento pnt. condotto per oltre un anno non aveva dato alcun risultato utile e la p. doveva essere sottoposta a giudizio dei sanitari a intervento chirurgico demolitivo per la presenza della grossa lesione cavitaria apparentemente indeformabile.

Nel gennaio 1938 si inizia trattamento compressivo con rifornimenti a giorni alterni: a distanza di 6 mesi dal trattamento si ha la completa elisione della lesione cavitaria, come mostra la fig. 9.

Il pneumotorace compressivo trova indicazione nelle caverne scarsamente deformabili e nelle caverne relativamente rigide (secondo tipo). È evidente infatti che una camera gassosa mantenuta a pressioni negative o solo atmosferiche porta in tali casi alla facile e rapida retrazione dei distretti sani, mentre non può permettere il collabimento delle parti malate: per questo è necessario vincere l'inerzia determinatasi attraverso l'infiltrazione essudativa o la parziale invasione produttiva e per ciò agire attivamente (figg. 8, 9).

Gli effetti che un pneumotorace compressivo dà luogo in questi casi sono di due ordini: il primo si esplica sull'andamento dell'essudazione ed il secondo sulla caverna; essi con una buona condotta di cura debbono anche ottenersi l'uno successivo all'altro. Infatti non è da dimenticare che la caverna può rappresentare il naturale drenaggio della essudazione circostante e quindi il rimanere beante di essa è indubbiamente di utilità fino a quando non si è avuto il ripristino funzionale del contorno pericavitario. Questo effetto è par-

ticolarmente evidente in quelle caverne che a prima vista appaiono del tutto immodificabili e che nella classificazione abbiamo denominato relativamente rigide: in queste una graduale compressione dall'esterno può apportare un progressivo sgretolamento delle masse essudativo-caseose con graduale detersione delle pareti. Tale effetto si evidenzia talora con un iniziale ingrandimento del volume delle caverne, al quale solo in un secondo tempo segue il progressivo rimpicciolimento.

La condotta della cura in simili casi deve avere per base l'effetto da rag-

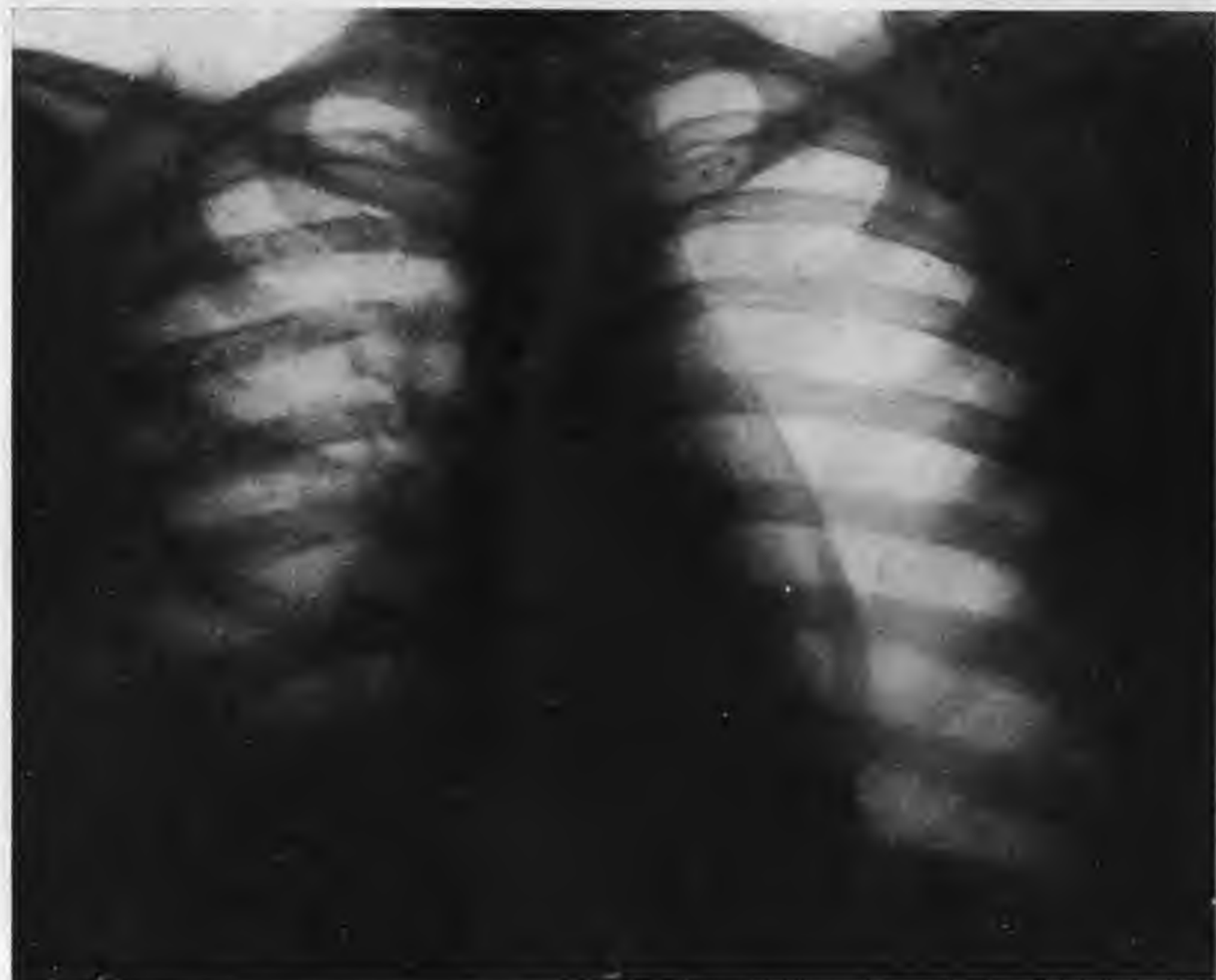



Fig. 9.

giungere: una compressione rapida e violenta darebbe indubbiamente luogo ad una immediata chiusura dei bronchioli, dei piccoli vasi e dei linfatici del territorio malato, dal che susseguirebbe necessariamente un bloccaggio di tutto il distretto e l'impossibilità di eliminazione dei materiali essudatizi: la compressione per tanto deve essere lentissima e graduale, non si deve spingere a valori elevati, ma si deve supplire con trattamento prolungato.

A questa prima fase anche qui sussegue una seconda che può denominarsi di detensione o meglio di abbassamento dei valori della pressione della camera gassosa; raggiunta infatti l'eliminazione dell'essudazione e avvenuto il collabimento della caverna, questo territorio non ha più una alta capacità di espansione ed in ogni caso è inferiore a quella dei territori sani, nei quali persiste integra l'elasticità e facile l'ingresso di aria nelle formazioni bronchiolo-alveolari; l'abbassamento pertanto del regime tensivo determinerà una parziale riespansione dei territori polmonari indenni, mentre lascerà in riposo le parti malate portate a collabimento.

L'andamento potrà essere più rapido nelle caverne nelle quali la riduzione di deformabilità del contorno cavitario sia dovuta a sovrapposizione di tessuto di granulazione: qui l'effetto da raggiungere è solo di natura meccanica e quindi la condotta sarà solo in rapporto all'andamento delle funzioni cardio-respiratorie: anche in queste caverne — anzi si potrebbe dire maggiormente in queste — raggiunta l'elisione è possibile l'abbassamento del

regime tensivo, perchè data la limitazione della componente elastica del territorio leso la loro riapertura è sempre difficile.

Il pnt. compressivo nelle direttive di E. Morelli trova una terza applicazione in alcuni casi di pleurite essudativa ed in alcuni versamenti parapneumotoracici con i quali si accompagna una tendenza sinfisaria dei foglietti pleurici.

Il trattamento delle pleuriti con pneumoracentesi tende non tanto a rendere più rapido il processo di guarigione, quanto invece a migliorarne le modalità. Infatti con tale trattamento ci si propone di ottenere a guarigione avvenuta una riespansione omogenea del polmone ed un equilibrio della parete e dei visceri adiacenti il più possibile vicino a quello fisiologico, fatto questo che non si raggiunge se il liquido è abbandonato a se stesso poichè in tal caso durante il riassorbimento, non potendosi avere una proporzionale ed omogenea riespansione del tessuto polmonare, susseguono retrazioni della parete, sollevamenti ed alterazioni di fisionomia del diaframma, deviazioni mediastiniche.

In alcuni casi arrivati alla osservazione clinica in fase di riassorbimento del liquido, quando già si sono andate a costituire le prime aderenze fra i due foglietti pleurici, E. Morelli consiglia di istituire attraverso la sacca liquida residua un pneumotorace, che portato rapidamente a pressioni positive impedisca nuova formazione di aderenze e determini la rottura di quelle neoformate. Ottenuto il distacco dei due foglietti pleurici verrà invitato il polmone a rioccupare omogeneamente il cavo emitoracico, riducendo nella quantità le introduzioni di aria ed abbassando gradualmente le pressioni della camera gassosa. In tal modo anche in questi casi si può raggiungere un tipo di guarigione senza evidenti esiti deformativi e senza cospicua limitazione funzionale della parete toracica e del polmone.

Più semplice appare ancora il trattamento di quei versamenti sopravvenienti in corso di pnt. e nei quali si delinea una tendenza sinfisaria dei due foglietti pleurici.

Alcuni cultori di collassoterapia ritengono che talora sia pressochè impossibile ostacolare lo svolgersi di tale processo, il quale oltre a comportare la perdita del pnt. va evidentemente a costituire uno dei peggiori esiti ai fini dell'equilibrio toracopolmonare definitivo (Chiodi-Rocchio).

E. Morelli al contrario ritiene che per vincere la rapida formazione di aderenze sia sufficiente mantenere costantemente la pressione positiva nella camera gassosa in maniera da impedire l'avvicinamento delle pleure. Seguendo tali direttive si è constatato che in Istituto non si è mai avuto in tali casi la perdita del pneumotorace.

È necessario però attenersi ad una condotta molto rigorosa: i rifornimenti debbono essere fatti in modo che permanga costantemente la pressione positiva ed il liquido deve essere ripetutamente evacuato, poichè in caso differente la sinfisi può iniziarsi dalle parti basali per poi estendersi rapidamente verso l'alto.

Prima di chiudere questa rassegna desideriamo richiamare l'applicazione del pnt. compressivo in alcuni casi di pnt. parziale clinicamente inefficienti che richiedono come completamento un intervento di toracoplastica antero-laterale elastica.

Alcuni Autori di fronte a questi pnt. parziali ritengono inutile il mante-

nimento della collassoterapia medica; al contrario nelle direttive di questa Scuola un pnt. parziale può essere di grande utilità poichè sottraendo il polmone da alcune trazioni parietali dominanti può permettere l'attuazione di un intervento limitato esclusivamente a quelle parti dove l'azione del pnt. non può apportare alcuna ripercussione.

C. Teresa, a. 21. Associazione di pnt. compressivo a toracoplastica a.l.e. Pnt. D. parziale compressivo eliminatore delle linee dominanti laterale ed inferiore

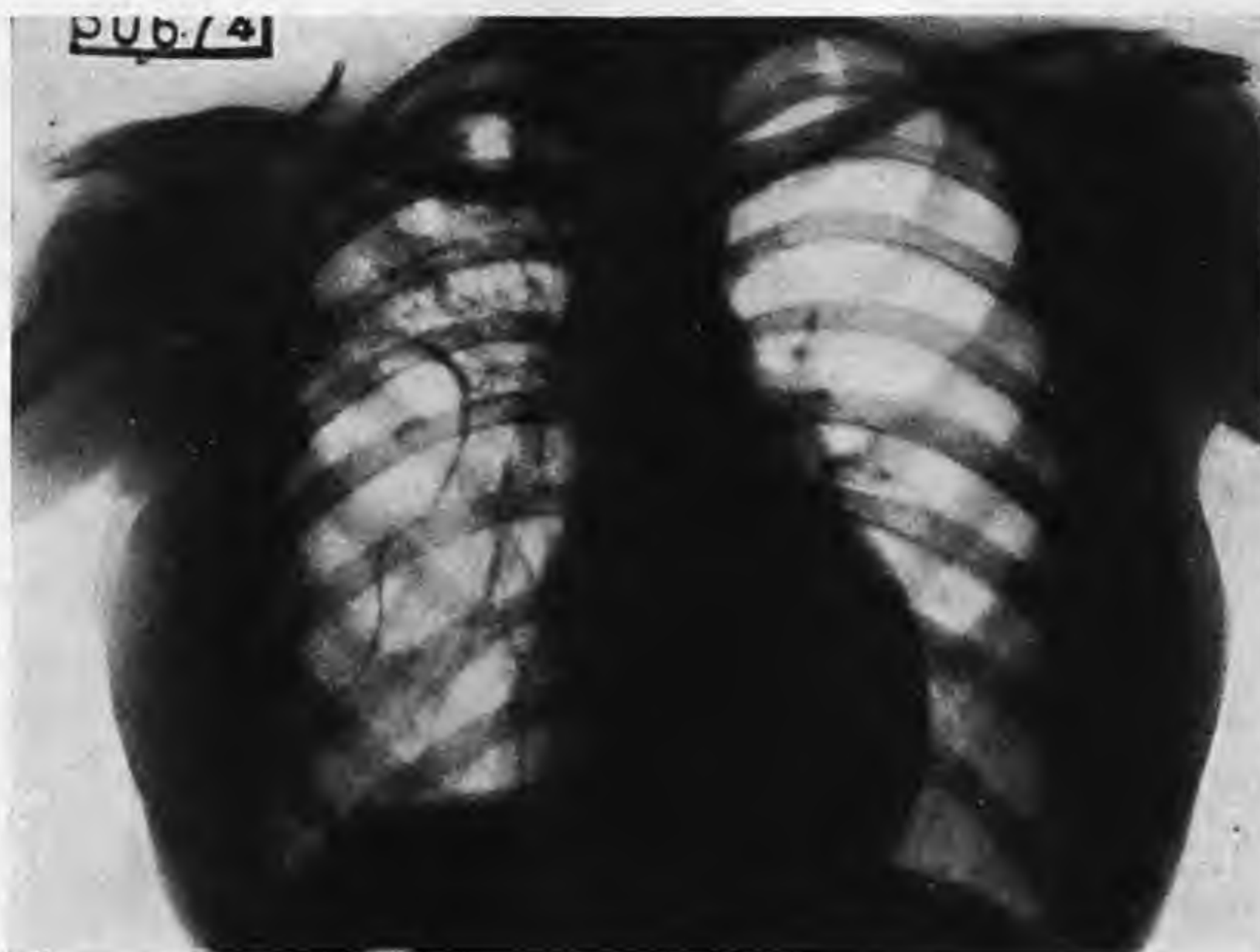



Fig. 10.

(fig. 10): si esegue per curare la lesione cavitaria infraclaveare toracoplastica anterolaterale elastica tempo superiore senza intervento sul frenico mantenendo il pnt., che subito dopo l'intervento viene portato a pressioni atmosferiche e dopo due mesi abbandonato.

Fig. 11.

La fig. 11 mostra l'esito dell'intervento in guarigione con la completa elisione delle lesioni polm. e l'abbandono del pnt.

Quando il pnt. parziale non porta alla eliminazione di un gruppo di trazioni parietali dominanti, si può talora ottenere questo risultato col pnt. compressivo. In tal modo, forzando l'elasticità del parenchima polmonare basale, si è potuto costituire una bolla gassosa che ha permesso di risparmiare la resezione delle coste inferiori e la paralisi del diaframma per lesioni di notevole entità della metà superiore. È assai dimostrativo in tal senso il caso illustrato nelle figure 10 e 11.

In questa utilissima associazione è necessaria la successione immediata delle azioni compressiva e chirurgica, il che trova spiegazione nei princìpi della condotta del pnt. compressivo e nelle basi fisiopatologiche della toracoplastica antero-laterale elastica.

Controindicazioni e complicazioni del pnt. compressivo.

Le controindicazioni scaturiscono già dalle indicazioni che sono state poste. Un elemento è però necessario aggiungere: lo stato di labilità generale con facile cedevolezza e scarsa resistenza tissurale propria di alcuni individui per cui al primo tentativo di compressione, anche rigorosamente controllato e prudentemente attuato, insorgono disturbi che impongono la sospensione del trattamento.

È perciò che mentre controindicazioni vere e proprie non ne esistono, siamo stati indotti ad avvicinarle ed unirle alle complicazioni.

Anzitutto sgombriamo il campo dalla asserzione di alcuni Autori che sostengono la diretta dipendenza dei versamenti o della loro trasformazione empiematica dalla compressione. Un esame dettagliato, di ordine statistico, ci ha convinto che tale criterio è errato in quanto non solo i versamenti non compaiono con maggiore frequenza, ma anzi talora se preesistenti e di modico grado possono più facilmente regredire. È da ritenere che a parte l'importanza della tecnica nella evenienza di tali complicanze pleuriche è in causa non il trattamento, ma l'evoluzione stessa della malattia.

D'altra parte appare dimostrato che l'insorgenza di un versamento può essere talora di aiuto nel trattamento compressivo (E. Morelli), poichè la formazione del liquido mantiene un più omogeneo regime compressivo negli intervalli fra i rifornimenti del pnt.: sono questi però casi piuttosto rari e che perciò accenniamo appena.

Più facile e più frequente è la complicanza di un versamento dopo l'intervento di toracocaustica. Essa viene facilmente dominata non solo, ma si può risolvere in casi particolari in un utile terapeutico se si attuano le seguenti norme (Monaldi). In questa evenienza, infatti, occorre passare al più presto alla terza fase del trattamento, cioè alla detensione: si riespanderà così solo e facilmente la parte basale sana, la quale per la irritazione dei foglietti pleurici susseguente alla Jacobaeus ed al versamento verrà ad aderire alla parete toracica e consentirà, ottenuto tale sbarramento, di attuare un pnt. a fisionomia elettiva (pnt. elettivo secondario) (figg. 12-13). Per tale trattamento però non bisogna attendere a lungo così da permettere l'incarceramento delle parti basali polmonari, poichè avvenuto ciò e volendo attuare la detensione, si potrebbe avere la riespansione più facile delle zone di polmone dove è ancora necessaria la continuazione della collassoterapia.

C. Anna, a. 22. Pnt. bilaterale, trattato con pnt. compressivo ed intervento di toracocaustica secondo Iacobaeus a D., e toracoplastica anterolaterale a S.

Nell'agosto 1936 inizia pnt. D inefficiente per numerose aderenze, e nel settembre 1936 pnt. S inefficiente per vaste e diffuse aderenze apicali. Ritenendosi a priori le aderenze di S non giustiziabili con Iacobaeus, si attua pnt. compressivo a D. (fig. 12).

FIG. 12.

FIG. 13.

Nel novembre 1936 si può attuare intervento di Iacobeaus a D. con cui si resecano numerose aderenze apicali cordoniformi ed a vela. Essendo sorto modico versamento dopo tale intervento, si attua la riespansione delle zone polmonari basali, facendo acquistare al pnt. D. fisionomia elettiva per la zona apicale (pnt. elettivo secondario) (fig. 13).

Nel giugno 1937 si attua toracoplastica anterolaterale elastica tempo superiore a S, mentre il pnt. S dopo tale intervento viene subito posto in abbandono: la fig. 13 mostra la elisione totale delle lesioni di S dopo 6 mesi dall'intervento, mentre a D si continua pnt. a fisionomia elettiva.

Circa il pericolo che può rappresentare la rottura di aderenze è da notare che in un trattamento compressivo ben condotto questa si ha di solito in campo pleurico connettivale senza interessamento del polmone.

La lacerazione parenchimale nella rottura di aderenze deve essere ammessa, ma è necessario distinguere nettamente quella che si produce in territorio sano da quella a livello di zone malate. La prima trova nel trattamento in atto la cura (E. Morelli) e praticamente non ce ne accorgiamo se non quando con l'esame radiologico si nota la scomparsa di aderenze preesistenti; lo stesso risultato e andamento si può avere nella seconda, che però potrà dare luogo alle complicanze pleuriche suddette. Del tutto eccezionale deve ritenersi comunque il formarsi di fistola polmonare.

Tenuto conto di ciò le vere complicanze sono di natura funzionale per spostamento di organi.

La evenienza più facile e frequente è lo spostamento mediastinico in toto

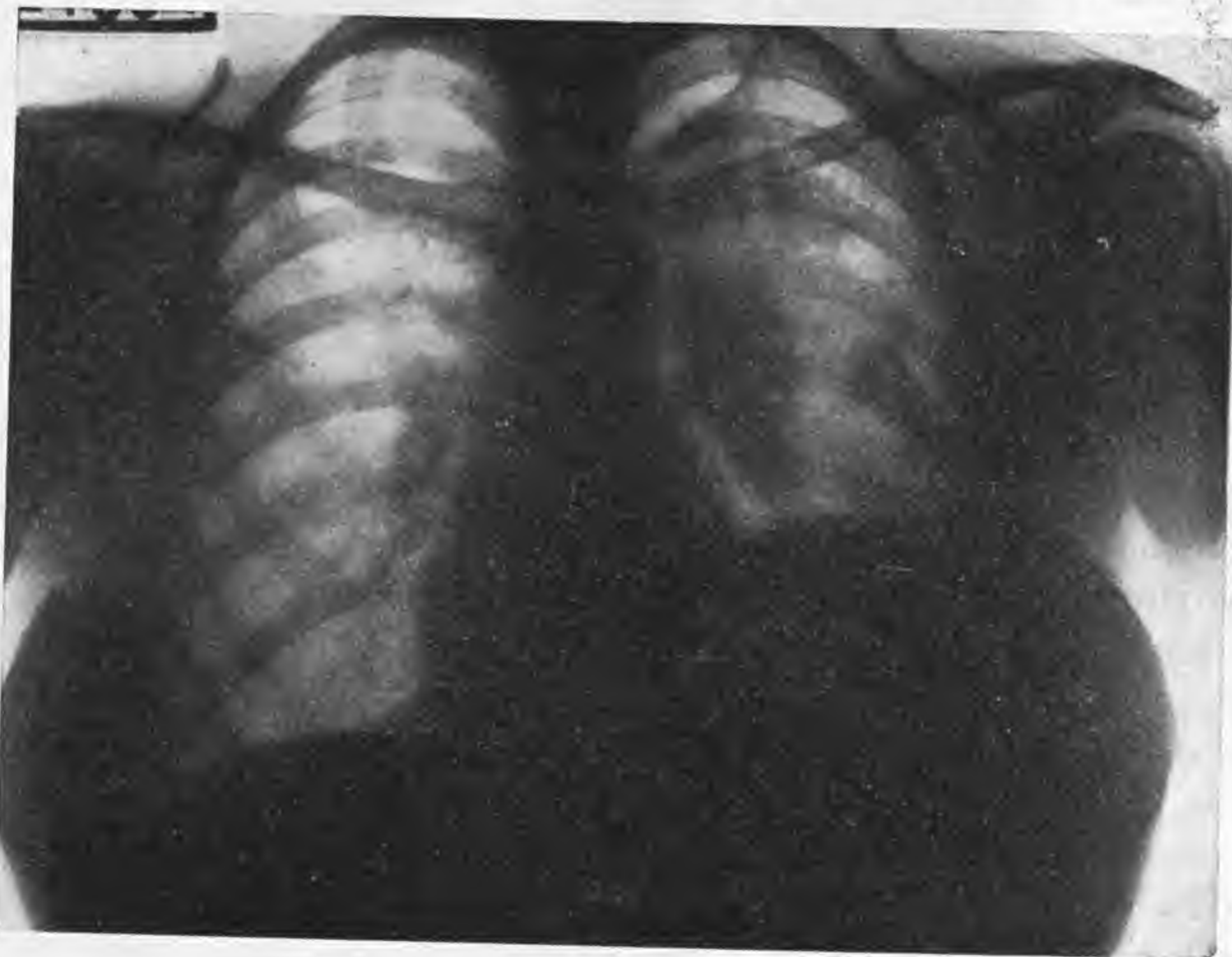



Fig. 14.

o limitatamente ad alcune sezioni. Ciò è tanto frequente che in genere possiamo dire che un certo grado di spostamento sia la regola nella condotta del pnt. compressivo.

In alcuni casi si evidenzia una abnorme cedevolezza del mediastino per la quale l'effetto compressivo si ripercuote più su di esso che sul polmone: ciò costituisce una controindicazione assoluta sia per il danno funzionale derivante, sia per l'assenza di azione benefica. Tuttavia essi non sono frequenti e vi concorre un duplice ordine di fattori. Anzitutto un elemento tecnico: proprio in questi casi infatti si deve attuare un regime compressivo più graduale e più omogeneo, con trattamento di più lunga durata (rifornimenti

giornalieri, piccole quantità di gas, aumento molto graduale e non eccessivo delle pressioni). In secondo luogo un elemento anatomopatologico, poichè è da ritenere che lo stesso processo che ha determinato quelle aderenze che richiedono il trattamento compressivo crea molto spesso un irrigidimento ed una fissazione del mediastino.

M. Maria, a. 30. Spostamento cuore e mediastino: la fig. 14 mostra un pnt. associato a frx e condotto per sei mesi sempre inefficiente per numerose aderenze apicali; la fig. 15, dopo due mesi di trattamento compressivo, mostra spostamento mediastinico

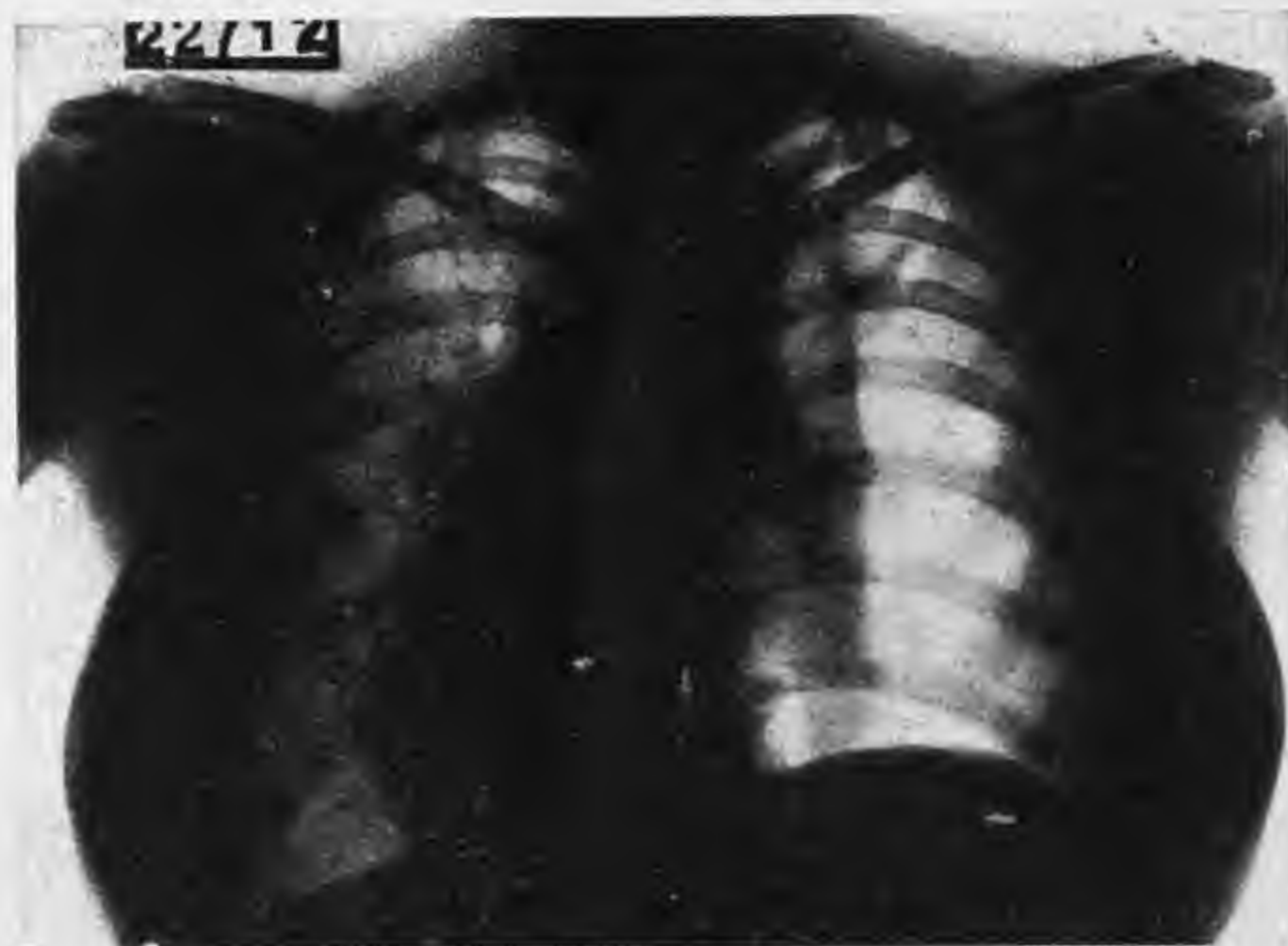



FIG. 15.

con ernia mediastinica e destrocardia, che non avendo dato luogo a evidenti turbe funzionali hanno permesso il trattamento fino all'intervento con Iacobaeus con ottimo risultato clinico.

Lo spostamento inoltre può anche essere impedito dalla topografia delle aderenze stesse: sono specialmente quelle ad impianto laterale che contribuiscono a mantenerlo in equilibrio.

Una particolare importanza dal punto di vista pratico spetta alla fluttuazione del mediastino, che mentre in inspirazione viene attratto dal lato in trattamento, nella espirazione viene portato verso il lato opposto: tale evenienza, se di grado notevole, può creare disturbi funzionali cospicui tali da sconsigliare la prosecuzione del trattamento.

Altra complicanza è l'ernia mediastinica: in particolari casi può essere di tale entità da diminuire fortemente l'efficacia del trattamento e da determinare perturbamenti funzionali. La presenza di un'ernia mediastinica deve richiamare il medico ad una condotta molto oculata.

Il cuore può subire un movimento di rotazione sul suo asse o di traslazione, od anche insieme i due spostamenti, più evidenti nel caso di trattamento a sinistra fino alla destrocardia (figg. 14-15): in generale però non si hanno turbe funzionali degne di nota.

Anche il diaframma può subire delle ripercussioni nella sua sede e fisionomia: queste assumono gradi elevati quando per qualsiasi ragione il muscolo ha perduto o fortemente diminuito il proprio tono.

Queste hanno importanza in quanto possono dar luogo a disturbi nella sfera addominale, particolarmente nei pnt di sin., a carico della sensibilità e della motilità gastrica. In questi casi abbiamo attuato un pneumoperitoneo (Mesiti) che ci ha permesso la prosecuzione del trattamento (figg. 1, 2, 3).

Tra i perturbamenti di ordine puramente funzionale sono da ricordare le turbe respiratorie. Il pnt. compressivo di per sè non può dar luogo a quadri di insufficienza, anche quando apporta la totale esclusione di un polmone; questi però possono presentarsi se esiste una diminuita efficenza respiratoria del polmone opposto (esistenza di pnt. controlaterale, di interventi chirurgici, di lesioni estese), ed anche per effetto di cospicui spostamenti mediastinici, specie se accompagnati da fluttuazione, potendosi allora delineare quella sindrome che E. Morelli ha illustrato con la denominazione di « traumatopnea ».

Tali evenienze impongono oculatezza e prudenza nella condotta della cura che va fatta con un regime tensivo più rigorosamente omogeneo e non molto elevato.

Sintetizzando questa esposizione si ha che il pnt. compressivo trova indicazione nelle aderenze pleuriche localizzate (sia mono- che bilaterali), in casi di caverne relativamente rigide o scarsamente deformabili, in pleuriti essudative con liquido abbandonato ed in fase di riassorbimento, in versamenti parapneumotoracici con tendenza sinfisaria dei foglietti pleurici, in casi di associazione di pnt. parziale e toracoplastica antero-laterale elastica.

Nella condotta del trattamento è da tenere presente il raggiungimento del fine terapeutico (rottura o preparazione al taglio di aderenze, elisione di caverne, eliminazione di ripercussioni parietali) così che il trattamento non può essere fine a se stesso, ma deve costituire solo un breve periodo della cura pntoracica.

Non sembra doversi imputare al trattamento compressivo una maggiore frequenza di versamenti od empiemi, mentre in diretto rapporto con esso possono essere perturbamenti funzionali da spostamento mediastinico o diaframmatico. Questi, che possono ritenersi come le vere complicanze, in via generale non impediscono la prosecuzione del trattamento, ma impongono una condotta particolarmente rigorosa.

RIASSUNTO.

Gli AA. espongono le idee della Scuola di E. Morelli sul pneumotorace compressivo documentandole con osservazioni personali.

Alle indicazioni e modalità tecniche del trattamento segue la discussione sulle controindicazioni e le complicanze.

BIBLIOGRAFIA.

Ascoli M. e Lucacer M. *Pnt. bilaterale simultaneo*. Rel. IV Congr. Naz. per la lotta contro la tbc., Bologna, 1931.

Aschoff. *Über gewiss Geschaftmässigkeiten der Pleura Verwachsungen*. Jena, Verl. V. G. Fischer.

Ascoli. *Il pnt. ipertensivo: concetti, sviluppi, applicazioni*. Il pnt. controlaterale primario di M. Ascoli, Ed. Wassermann, 1936.

Alexander H. *Indikationsstellung für doppelseitigen Pnt.* Fortsch. Ther, VI, 1930.

Besta B. *Sulle ernie mediastiniche. Contributo clin. e patogen.* Lotta contro la tbc., 1933.

Bortolotti. *Sulla opportunità di estendere le indicazioni alla operazione di Jacobaeus.* Lotta contro la tbc., 1934, pag. 1094.

Bruns. *Die Lungencirkulation in der Atm. und Atelakt.* Deutsche med. Woch., n. 48, 1911.

Carpi. *Vecchi e nuovi indirizzi in tema di pnt. artificiale terap.* Il Baglivi, A. II, n. 4, 1936.

Costantini G. *Modalità di guarigione della tbc. polm.* III Congr. Naz. lotta contro la tbc., Palermo, 1929).

Corbetta. *La statica del mediastino nel pnt.* Minerva Med., 1928.

Chiodi-Rocchio. *La meccanica respiratoria negli esiti di pleuriti essudative in rapporto al trattamento terapeutico.* Annali Ist. Forlanini, 1938.

Cova. *Sessanta casi di operazioni di Jacobaeus.* XXXIII congr. med., ottobre 1936.

Cova. Relazione alla Soc. It. Studi sulla tbc., 19 aprile 1931.

Carpi. *Tecnica, sintomatologia e condotta della cura del pnt.* Il giornale di Tisiologia, n. 6, 1926.

Dumarest e Murand. *La prat. du pnt. thérap.* Masson édit. Paris, 1930.

Dionisi. *Lezioni di anatomia patolog.* Roma, 1929.

Daddi. *Pnt. e resistenza delle aderenze pleuriche.* Lotta contro la tbc., 1935, pag. 831.

Ferretti. *Il meccanismo di azione della frx. associata a pnt. terap. in rapporto alle linee dominanti della mecc. resp.* Lotta contro la tbc., 1934, pag. 1069.

Forlanini Scritti. Ed. Cappelli, 1928, Bologna.

Guglielmetti. *Valore e condotta del pnt. ipertensivo agli effetti della operazione di Jacobaeus.* Ann. Ist. C. Forlanini, A. I, n. 10.

L'Eltore-Barchesi. *La resezione delle aderenze in corso di pnt. bilaterale.* Annali Ist. C. Forlanini, A. I, n. 7.

Luisada A. *Ipotensione, iposfiginia, deficienze di circolo.* Ed. Pozzi, Roma, 1930.

Monaldi. *Esplorazione dell'equilibrio funzionale mediastinico in corso di pnt. terapeutico.* Fisiol. e med., 1932.

Monaldi. *La C. V. nel pnt. terapeutico.* Policlinico Sez. Medica, 1927.

Monaldi. *Sulla toracoplastica a.l.e nel trattamento della tbc. polm.* Atti congr. Scient. Sez. Laz. F.I.N.F. contro la tbc., Roma, 28 marzo 1933.

Monaldi. *La toracoplastica anterolaterale parziale nel trattamento della tbc. polm.* Minerva Medica, vol. II, n. 33, 1935.

Monaldi. *Sul pnt. bilaterale simultaneo. Osserv. cliniche e funzionali.* Riv. di patologia clin. della tbc., 1930.

Monaldi. *Fisiopatologia dell'apparato respiratorio nella tbc. polm.* Ed. II, Armani di M. Courrier, Roma, 1937.

Monaldi. *Procedimenti di aspirazione endocavitaria delle caverne tbc. del polmone.* Annali Ist. C. Forlanini, n. 10, 1938, pag. 665-682.

Montanini. *A proposito di pnt. ipertensivo o ipotensivo e dei reperti anatomici della collassoterapia.* Arch. Med. e Chirurgia, anno V, n. 2, 1936.

Morelli E. Lezioni di clinica della tbc., 1928-29.

Morelli E. *Istrumentario per l'attuazione del pnt. e per la cura delle sue complicanze.* Rass. Clin. scienti. I.B.I., 1928.

Morelli E. *La fisiopatologia del pnt. artificiale.* Rass. Clin. scient. I.B.I., 1928.

Morelli E. *Terapia del pnt. spontaneo.* Gazzetta Med. Ital., 1911, n. 29.

Morelli E. *Sistematizzazione dei vari metodi di terapia chirurg. della tbc. polm.* Atti Congr. Scient. Sez. Laz. F.I.N.F. per la lotta contro la tbc., marzo 1933.

Morelli E. *Le ferite del polmone.* Ed. Cappelli, 1918.

Nitsch. *Die sckwachen Stellen des Mediastinus und ihre klinische Bedeutung bei Pl. Exudat. und Pnt.* Beitr zur Klin. der Tbk., 18, I, 1910.

Omodei-Zorini. *Le origini delle caverne polmonari.* Com. Conv. Ligure antitbc., 9-10 giugno 1934.

Parodi F. *Pnt. terapeutico. Fisiomeccanica e tecnica.* Ed. Rom. Med., 1928.

Scorpati. *Sull'azione dannosa delle aderenze pleuriche nella pratica del pnt. artificiale.* Lotta contro la tbc., 1934, pag. 700.

Sartori. *L'ernie mediastiniche in corso di pnt.* Boll. Soc. Med. Chir. di Pavia, a. XLVIII, 1934, fasc. II.

Vercesi-Merenda. *Alcune considerazioni clinico-radiologiche sulla sinfisi pleurica nel corso di pnt. terap.* Annali Ist. C. Forlanini, A. I, n. 11.

Roma, 1939 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier. C. Frugoni, dir. — A. Pozzi, resp.

Anno XLVI — Roma, 1° Ottobre 1939 - XVII — Num. 10

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

PREZZI D'ABBONAMENTO ANNUO AL « POLICLINICO » PER IL 1939

Singoli:	Italia	Estero	Cumulativi:	Italia	Estero
(1) ALLA SOLA SEZIONE PRATICA (settimanale)	L. 70 —	L. 115	(2) ALLE DUE SEZIONI (pratica e medica) . .	L. 110	L. 165
(1-a) ALLA SOLA SEZIONE MEDICA (mensile) . .	L. 55 —	L. 65	(3) ALLE DUE SEZIONI (pratica e chirurgica)	L. 110	L. 165
(1-b) ALLA SOLA SEZIONE CHIRURGICA (mensile)	L. 55 —	L. 65	(4) ALLE TRE SEZIONI (prat., med. e chirur.)	L. 140	L. 195

Un numero separato della SEZIONE MEDICA o della CHIRURGICA L 6; della PRATICA L. 4,00

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE E TERAPIA CLINICA
DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: Prof. C. FRUGONI

Sulla ipereliminazione nei miodistrofici primitivi, di bilirubinoidi, in relazione ad una aumentata distruzione di pigmento muscolare.

Dott. B. MARIANI

Fin dalle prime descrizioni di Mariano Semmola, di Duchenne, di Erb, è risaputo che nella distrofia muscolare progressiva, la muscolatura striata si presenta particolarmente scolorata, simile alla carne di pesce. Questo impallidimento della muscolatura striata, dalle ricerche di Meldolesi (1) risulta:

1) diffuso sistematicamente a tutta la muscolatura striata;

2) caratteristico delle forme primitive di distrofia muscolare progressiva, come di tutte le miopatie vere e proprie, nelle forme secondarie, neurogene, al contrario le fibre muscolari anche in stadi notevolmente distrofici, conservano sempre un colorito roseo;

3) dovuto ad una diminuzione del contenuto della fibra muscolare in mioglobina, il cui ricambio nelle miopatie primitive è fondamentale e profondamente alterato.

La funzione e l'importanza della mioglobina in rapporto alla funzione e soprattutto al ricambio della muscolatura, fino ad ora quasi sconosciute, sono state lumeggiate dalle ricerche di Meldolesi e collaboratori. Si tratta di un pigmento analogo alla emoglobina a funzione di vettore di ossigeno, alla cui presenza sono legate tutte le ossidazioni intracellulari della muscolatura. Analogamente alla emoglobina, anche essa è costituita da una globina e da un

nucleo prosterico contenente ferro, la cui degradazione in vitro conduce rispettivamente ad una ematina e ad una porfirina le quali, spettroscopicamente e chimicamente si comportano in modo analogo alla rispettiva ematina e porfirina che si ottengono dalla emoglobina [Schumm (2), Meldolesi e Siedel (3)].

Data la grande quantità di mioglobina esistente nel nostro organismo (1/3 in peso del nostro corpo è formato dalla muscolatura, il cui contenuto in mioglobina è notevole) il suo metabolismo deve necessariamente incidere sul metabolismo generale dell'organismo: le sue variazioni patologiche devono ripercuotersi sul metabolismo dei pigmenti biliari, data la particolare costituzione del loro nucleo prostetico. Whipple e Robscheidt (4), iniettando in animali notevoli quantità di pigmento muscolare hanno osservato un aumento evidente nella escrezione di pigmenti biliari. Meldolesi (1), in 12 malati di distrofia muscolare progressiva primitiva con muscolatura fortemente scolorata, riscontrò un aumento notevole nell'eliminazione giornaliera di biline, tanto da condurre usando il calcolo di Zoia, a valori di indice emolitico notevolmente e patologicamente aumentati. Le determinazioni furono eseguite mediante il metodo di Melli della fluorescenza ai sali di zinco.

L'autore spiega l'aumentata eliminazione di biline come dovuta ad una aumentata distruzione di pigmento muscolare, potendosi escludere in tali pazienti la coincidenza di fatti emolitici ed essendo in essi il sangue e la funzione epatica perfettamente normali. Risultati analoghi ottenevano A. M. De Orchi (6) e in 6 casi Barescíutti (7). Questo autore però rifiutava l'interpretazione di Meldolesi e pensava piuttosto ad un aumento di eliminazione di biline, in rapporto ad uno stato di ipertiroidismo dei pazienti, e al loro stato distrofico. Ricerche ulteriori di De Orchi (8) sul ricambio respiratorio dei miopatici e sul loro metabolismo basale, di Raggio-Guarnaschelli (9) sul quoziente albumine e globuline del siero e indagini cliniche di Meldolesi (10) escludevano che nei miopatici non complicati esistessero variazioni notevoli della funzione tiroidea tali da influire sul ricambio del sangue, e da spiegare attraverso tale meccanismo, l'aumentata eliminazione di biline.

Alle presenti ricerche è affidato lo scopo di controllare in una ulteriore casistica di miodistrofici primitivi il reperto di Meldolesi dell'aumentata eli minazione di biline, e di studiarne gli eventuali rapporti con la varietà clinica e con lo stadio della miopatia.

***

Secondo le ricerche di Meldolesi e Siedel (3) i bilirubinoidi iperelimìnati dai miopatici, oltrechè da uro- e da sterco-bilina sarebbero costituiti anche da mio-bilina, una bilina fino ad ora sconosciuta, che si trova caratteristicamente aumentata nei miopatici come pure nelle alterazioni primitive muscolari ,acute o croniche. La miobilna si caratterizza soprattutto:

1) per mancanza del tipico spettrogramma della sterco e della urobilina;

2) per la negatività della aldeido reazione di Ehrlich Terwen;

3) per la presenza di una fluorescenza giallo-verdastra spontanea in soluzione alcool cloroformica anche senza aggiunta di sali di zinco.

Proponendoci di confermare più esattamente, sulla vasta casistica dei miopatici che si presentavano a nostra disposizione l'aumento dell'indice emolitico constatato dal Meldolesi nella distrofia muscolare progressiva si

doveva tener conto del fatto che questo aumento nei miopatici è costituito in gran parte dalla miobilina.

Non essendo però fino ad ora conosciuto un metodo di determinazione della miobilina, siamo stati costretti a compiere un lavoro indiretto, e cioè da un lato abbiamo dovuto determinare il quantitativo totale di escrezione giornaliera di biline attraverso le feci e le urine, dall'altro abbiamo dovuto studiare la crasi sanguigna al fine soprattutto di escludere individuo per individuo la presenza di fenomeni emolitici in atto o di diatesi emolitica, come pure la presenza di altri fattori capaci di determinare modificazioni nella crasi sanguigna o di interferire modificando il valore dell'indice emolitico.

Allorchè potemmo indurre che in ogni soggetto in esame le condizioni del sangue erano normali, si doveva presumere che il quantitativo di biline eliminato ogni giorno doveva teoricamente essere contenuto nei limiti consentiti da un valore dell'indice di Zoia oscillante fra uno, due o al massimo tre. Si calcolava perciò in base ai coefficienti di Zoia il quantitativo teorico di bilirubinoidi che l'individuo avrebbe dovuto giornalmente eliminare secondo i dati di Zoia come limite massimo, date le sue condizioni perfettamente normali di crasi sanguigna.

Confrontando questo valore teorico col valore di biliruminoidi realmente eliminati dal soggetto in esame nella giornata, la differenza in più doveva corrispondere approssimativamente alla miobilina ipereliminata in conseguènza dell'aumentata degradazione di mioglobina. Così si poteva passare ad un apprezzamento approssimativo del ricambio mioglobinico. Non sembri questo sistema empirico di valutazione del ricambio mioglobinico improspettabile: in modo analogo noi usiamo valutare il metabolismo basale, confrontando i dati determinati sperimentalmente col coefficiente teoricamente calcolato.

Il metodo da noi scelto per determinare le biline in genere è stato quello della fluorescenza al reattivo di Nencki giacchè la miobilina da noi ricercata non può esser messa in evidenza nè attraverso indagini spettroscopiche, nè con la diazoreazione dell'Ehrlich metodi capaci di svelare soltanto la presenza di sterco bilina e di urobilina. D'altra parte fra metodi di fluorescenza e metodo spettrometrico esisteva una differenza di sensibilità che non ci ha permesso di tentare un dosaggio della miobilina stabilendo col metodo spettrometrico il quantitativo delle altre biline e calcolando la differenza coi risultati del dosaggio con metodo della fluorescenza, i quali venivano a comprendere anche il quantitativo in miobilina.

Dovendo così abbandonare i metodi indubbiamente più esatti, spettrometrico e diazometrico, si dovette d'altra parte scartare anche quello di Cipriani e Pietra in cui si effettua l'estrazione a caldo dei pigmenti poichè Meldolesi e Siedel hanno dimostrato che la miobilina si estrae dalle feci facilmente a freddo. Non ci rimaneva così se non seguire il metod di Melli (5) metodo che si presentava come tecnica il meglio rispondente al procedimento seguito da Meldolesi e Siedel, e che presentava notevole vantaggio di poter eseguire rapide determinazioni.

Per rendere maggiormente il metodo preciso abbiamo ritenuto opportuno apportare ad esso due variazioni:

1) Le determinazioni del contenuto in biline sulle feci e sulle urine venivano eseguite giornalmente; il calcolo dell'indice emolitico veniva però

fatto di 3 giorni in 3 giorni sommando il peso delle feci ed il quantitativo in unità corrispondente ai singoli giorni, e su questi dati si eseguiva una media.

2) Nel dosaggio dei pigmenti sono state usate le diluizioni scalari in progressioni aritmetriche come Melli consiglia, però ad evitare l'imprecisione derivante dal notevole intervallo esistente fra due diluizioni alte, si procedeva a rifare una volta stabilita la diluizione massima fluorescente, una scala di diluizioni fra questo valore ed il valore successivo. In questa nuova scala intermedia veniva quindi svelata la diluizione ultima fluorescente con maggiore approssimazione.

Per la valutazione della miobilina veramente esistente si ritenne di mantenere il valore empirico di unità Terwen, poichè finora non ci è stato possibile stabilire una curva fissa e stabile di fluorescenza della bilina pura con valore proporzionale quantitativo, nè d'altra parte si è ritenuto di dare all'unità Terwen il valore ponderale che essa può avere in rapporto all'urobilina giacchè Meldolesi e Siedel hanno dimostrato essere la fluorescenza della miobilina meno intensa proporzionalmente al suo peso che non quella dell'urobilina.

Descriviamo brevemente la tecnica precisa del metodo Melli.

Per le feci: una quantità nota di feci (10-15 gr.) si porta con acqua a volume equivalente 10 volte il peso. Si mescola bene e si agita fino ad avere un liquido omogeneo in cui non sia alcuna particella solida. Si prendono 50 cc. della miscela e si mettono in un imbuto separatore, aggiungendovi 5 goccie di liquido di Lugol e 11 cc. di cloroformio. Si agita per 3 minuti precisi, evitando di sbattere fortemente il contenuto dell'imbuto, e si lascia separare il cloroformio. Sul cloroformio si fanno diluizioni progressive con ugual quantità (1 cc.) di alcool etilico. Si aggiunge ad ogni provetta il reattivo di Nencki nella quantità di 10 goccie e si ricerca fino a quale diluizione è visibile la fluorescenza verde. La cifra di diluizione corrisponde alle unità Terwen eliminate per 100 gr. delle feci in esame. Di qui si risale alle unità Terwen eliminate nelle 24 ore.

Nelle urine: a 50 cc. di urina si aggiungono 5 goccie di liquido di Lugol e 8 cc. di cloroformio. Si procede poi come per le feci. Le unità Terwen risultanti corrispondono invece a 1000 cc. di urina anzichè a 100.

Le unità Terwen che vengono eliminate normalmente nelle 24 ore oscillano fra 175 e 450. Il Melli dà la media di 300.

Il calcolo dell'indice emolitico o bilinico si esegue rapportando le unità di bilina eliminate, il peso e la emometria del soggetto in esame alle cifre medie fisiologiche. La cifra che esprime il ricambio normale dovrebbe corrispondere all'unità, ma come è ben noto vanno intesi come valori sicuramente patologici soltanto quelli nettamente elevati sopra la norma.

* * *

Durante tutto il periodo delle ricerche, ci siamo attenuti a tutte quelle norme su cui hanno richiamato l'attenzione clinici e sperimentatori che si sono occupati della tecnica delle determinazioni del ricambio emoglobinico.

Dovemmo anzitutto regolarizzare l'alvo e a tale scopo usammo piccole somministrazioni di fenoftaleina, e come già abbiamo detto, eseguimmo il calcolo su periodi di almeno 3-4 giorni onde evitare l'influenza di variazioni giornaliera nella peristalsi intestinale, e fu fatta attenzione che non fossero contenuti nelle feci in esame residui alimentari grossolani.

Il regime alimentare nei nostri pazienti non fu mai modificato durante

il periodo delle ricerche per non incorrere in variazioni della bilinia intestinale imputabili a cambiamenti della dieta. I malati in istudio osservarono tutti un riposo quasi assoluto, consentendo solo una modesta ma uniforme attività muscolare nei casi più lievi poichè la non uniforme attività dei muscoli potrebbe alterare il valore delle biline eliminate con le feci. Risulta infatti dalle ricerche di Mc. Master, Brown e Rous (11) che in cani sottoposti a intenso esercizio muscolare dopo un lungo periodo di inattività, si verifica una aumentata produzione di pigmento biliare.

* * *

Riportiamo le storie cliniche del gruppo di miopatie sul quale sono state eseguite le presenti ricerche, costituito di 20 ammalati di distrofia muscolare progressiva e di 4 casi di amiotrofia spino-neurale di Hofmann-Charcot-Marie.

Caso I. — M. S. di a. 21, madre presentante segni di lesioni miopatiche latenti alla cronassia. Ha otto fratelli di cui uno miopatico (del tipo Duchenne).

An. personale. — Ebbe morbillo a 7 anni.

A 12 anni cominciò ad avvertire difficoltà nel salire le scale. A 16 anni si erano ormai stabilite evidenti ipotrofie muscolari; alla coscia, al braccio, mentre era comparsa pseudoipertrofia dei polpacci. La deambulazione intanto andava modificandosi; il paziente camminava sulle punte dei piedi ed a gambe divaricate. La stancabilità nell'esercizio muscolare si è andata ulteriormente accentuando, in questi ultimi mesi. Mentre le condizioni obbiettive, si sono mantenute pressochè invariate.

E. O. — Non presenta nulla di patologico a carico dei vari apparati se si esclude la muscolatura.

Sistema muscolare: Al torace presenta atrofia dei m. pettorali, dei sopra spinosi. Deltoide pseudoipertrofico. Arti superiori: atrofia spiccata del bicipite e del tricipite, Arti inferiori: notevole pseudoipertrofia dei glutei, ipotrofia del quadricipite, muscoli della sura notevolmente pseudoipertrofici con reperto palpatorio assai caratteristico. Atteggiamento del piede in estensione: Riflesso del tricipite brachiale, riflesso rotuleo, ed achilleo, presenti.

Esame delle urine: creatinuria persistente, creatininuria 0,68 ‰.

Esame emocromocitometrico: HB 95; globuli rossi 4.600.000; globuli bianchi 7000; v. gl. 1.

Esame elettrodiagnostico: ipereccitabilità Galvano-Faradica ai gastrocnemi. Non reazione degenerativa. Cronassia: reazione miopatica nei muscoli caratteristici.

Diagnosi: distrofia muscolare progressiva, varietà di Duchenne.

Caso II. — P. San., di anni 7. Fratello del malato precedente. *An. personale*: Ha sofferto di morbillo a 3 anni. A 5 anni cominciò a presentarsi l'incertezza nella deambulazione, difficoltà nel salire le scale, e l'anno seguente comparve aumento dei muscoli del polpaccio con ipotrofia dei muscoli della coscia. In questi ultimi mesi le condizioni della muscolatura appaiono stazionarie.

E. O. — Sistema muscolare: indenne il cingolo scapolare, lieve ipotrofia dei muscoli della coscia, ben evidente aumento di volume rispetto alla norma dei polpacci, che alla palpazione danno la caratteristica sensazione della pseudoipertrofia. La deambulazione è pressochè normale ma, il paziente non riesce a correre.

Riflessi presenti e di uguale intensità bilateralmente.

Esame delle urine: creatinuria persistente; creatininuria 0,70 ‰.

Esame emocromocitometrico: Hb. 93; globuli rossi 4.800.000; globuli bianchi 9500; v. gl. 0,98.

Esame elettrodiagnostico: ipoeccitabilità ai muscoli della sura. Non reazione degenerativa. Cronassia: reazione miopatica ai gastrocnemi.

Diagnosi: distrofia muscolare progressiva, varietà del tipo Duchenne.

Caso III. — V. G. di anni 15. *An. familiare*: Uno zio materno è ricoverato in un manicomio. È demente precoce e pare presenti fenomeni di atrofia muscolare. La madre ed una sorella presentano reazione miopatica alla cronassia.

An. personale. — A due anni ebbe broncopolmonite, a quattro anni morbillo. Dopo la broncopneumonite fu notato che il paziente camminava con qualche incertezza e

cadeva assai facilmente. Negli anni seguenti i muscoli della spalla e del braccio si fecero ipotrofici, i muscoli della sura viceversa aumentarono assai di volume. Peggiorò gradatamente negli anni successivi. Camminava a stento sulle punte dei piedi a gambe divaricate. Comparvero retrazioni a 12 anni a carico dei muscoli del braccio, della coscia e della gamba. Ha fatto cure di glicocolla due anni fa (10 gr. al giorno per un mese) e ne ebbe un vantaggio effimero. Da un anno non può lasciare il letto.

E. O. — Decubito in posizione seduta, accoccolata, obbligato. Muscoli del viso assai compromessi; è incapace di atteggiare le labbra al bacio. Presenta « risus in eversus »; la palpazione dei muscoli della faccia dà la sensazione della pseudoipertrofia. Pettorali atrofici. Arti superiori: pseudoipertrofia del tricipite bracheale, pseudoipertrofia del deltoide, scapole alate, mobilissime sul piano della gabbia toracica. Pseudo-ipertrofia dei glutei, pseudoipertrofia dei muscoli della coscia e del polpaccio. Estensione completa degli arti superiori e inferiori impossibile. Mancano i riflessi tricipitale e patellare; achillei presenti pronti.

Esame delle urine: creatinuria persistente; creatininuria inferiore alla norma (0,57‰).

Esame del sangue: Hb. 92; globuli rossi 4.550.000; globuli bianchi 5.500; v. gl. 1.

Esame elettrodiagnostico: normale, l'eccitabilità dei muscoli dipendenti dal facciale; modica ipoeccitabilità del cinto scapolare sinistro. Più accentuata a destra. Non reazione degenerativa. Ugualmente si comportano i muscoli del polpaccio.

Cronassia: reazione miopatica nei muscoli caratteristici.

Diagnosi: distrofia muscolare progressiva, varietà del tipo Landouzy-Dejérine.

Caso IV. — T. M. di anni 9.

An. personale. — Non ha mai sofferto di nessuna malattia degna di nota prima dell'attuale.

All'età di 4 anni i familiari notarono che il paziente cadeva assai facilmente, camminava con difficoltà ed a gambe leggermente divaricate, mentre la corsa non era possibile. A 6 anni fu notata una diminuzione della forza muscolare degli arti superiori. Visitato a quell'epoca fu posta diagnosi di distrofia muscolare progressiva; e furono rilevate evidenti atrofie dei muscoli della spalla e del braccio, dei muscoli pettorali, del bacino e della coscia, mentre era presente una pseudo ipertrofia dei polpacci. Esisteva già allora una ben apprezzabile lordosi lombare.

In questi ultimi 3 anni il paziente è assai peggiorato: le atrofie si sono accentuate; il paziente non riesce più a salire le scale e neanche riesce ad alzarsi da terra. La deambulazione è assai alterata.

E. O. — Apparato muscolare: muscoli del labbro superiore ipotrofici: il paziente non riesce ad atteggiare la bocca al bacio, non riesce a fischiare. Notevole atrofia dei muscoli del cinto scapolare. Deltoide pseudoipertrofico M. del braccio ipotrofici. Atrofia del grande e piccolo pettorale. Atrofia dei muscoli del bacino e della coscia specialmente di quelli anteriori. Muscoli della sura di volume superiore alla normale, ma alla palpazione non appaiono notevolmente alterati.

Lordosi lombare spiccata. Andatura sulle punte dei piedi a gambe divaricate.

Riflesso del tricipite brachiale assente. Il patellare è talvolta debolmente presente. Achillei presenti, pronti.

Esame delle urine: albumina tracce minime, creatina presente, creatinina in quantità inferiore alla normale 0,74 ‰.

Esame emocromocitometrico: Hb. 90; globuli rossi 4.950.000; globuli bianchi 5.000; valore globulare 0,94.

Esame elettrodiagnostico: muscoli e nervi presentano in toto ipoeccitabilità galvano faradica spiccata a destra, mentre a sinistra la risposta è normale.

Gastrocnemi di destra mostrano ipoeccitabilità galvanofaradica; a sinistra reperto normale. Non reazione a distanza. Non inversione della formula.

Cronassia: reazione miopatica nei muscoli caratteristici.

Diagnosi: distrofia muscolare progressiva, varietà tipo Duchenne.

Caso V. — T. A. di anni 15. *An. familiare*: un fratello minore (4 anni) presenta pseudo-ipertrofia dei polpacci; tuttavia non accusa alcun disturbo e si comporta come un bimbo del tutto normale. Un fratello della madre morto a 27 anni, pare avesse delle note di distrofia muscolare. Un fratello della nonna materna è morto a 33 anni affetto da una grave atrofia muscolare.

An. personale. — Ha sofferto delle comuni malattie esantematiche dell'infanzia. A 6 anni ebbe frattura del femore sinistro.

Fin dai primi anni di vita ha presentato debolezza agli arti inferiori, deambulazione incerta, facili cadute. Già a 6 anni la deambulazione era assai difficile. I muscoli della coscia già presentavano ipotrofia, mentre i muscoli della sura avevano assunto un volume notevole. A 7 anni, dopo l'immobilizzazione in apparecchio gessato, presentò un notevole peggioramento; diminuì la forza degli arti inferiori, si accentuarono le atrofie e le pseudoipertrofie. A 12 anni, ulteriormente peggiorato, fu ricoverato in Clinica Pediatrica e fu dimesso dopo 5 mesi di degenza in condizioni pressochè immutate. L'anno seguente fu ricoverato in questa clinica: erano già allora iniziate retrazioni agli arti inferiori e la deambulazione non era più possibile. L'atrofia dei muscoli della spalla e del braccio si accentuò ulteriormente.

E. O. — Muscoli: Notevole atrofia dei muscoli pettorali. Atrofia del m. del cinto scapolare. È presente accentuata lordosi dorsale. Atrofia dei muscoli del braccio, pseudoipertrofia dei muscoli della eminenza tenare e ipotenare. Atrofia dei glutei, quadricipite letteralmente inesistente. Muscoli della sura lievemente pseudo-ipertrofici. Gli arti inferiori sono in atteggiamento forzato di semiflessione per retrazione dei flessori della gamba. Riflessi: assenti il tricipitale e il patellare, presenti gli achillei.

Esame delle urine: creatinuria persistente; creatinina 0,27 ‰.

Esame del sangue: Hb. 70; globuli rossi 4.600.000; globuli bianchi 6.600 v. gl. 0,77.

Es. elettrodiagnostico: ipoeccitabilità galvanica e faradica al cinto scapolare e galvico. Reazione miopatica alla cronassia.

Diagnosi: distrofia muscolare progressiva; varietà del tipo Leyden-Moebius.

Caso VI. — S. F. di anni 16. *An. familiare*: La madre e due fratelli presentano alterazioni all'esame cronassimetrico.

An. personale. — A 14 mesi fu affetto da broncopolmonite. L'anno seguente fu colto da polmonite, decedeva a 11 anni.

I familiari depongono che dopo la malattia che il paziente ebbe a 14 mesi, egli non riuscì più a camminare bene. Non riusciva a correre, e cadeva facilmente.

A 10 anni iniziò una pseudo-ipertrofia dei polpacci e la deambulazione si alterò in modo caratteristico. In un anno il paziente perse completamente la capacità di camminare e si stabilirono le retrazioni agli arti inferiori, quali ora sono. I polpacci diminuirono di volume e i muscoli della coscia e del braccio si atrofizzarono ulteriormente.

E. O. — Soggetto in discrete condizioni di nutrizione e di sanguificazione. Sistema muscolare: Lingua di volume un po' superiore alla norma. Notevole atrofia di tutti i muscoli del cinto scapolare e del cinto pelvico. Muscoli della coscia atrofici. I muscoli del polpaccio hanno un volume normale, ma la palpazione dà il classico reperto della pseudo-ipertrofia. Gli arti inferiori hanno atteggiamento di semiflessione e l'estensione non è possibile. Riflessi: tricipitali assai deboli, patellare pure debole, achilleo presente, pronto.

Esame delle urine: creatinuria persistente; creatininuria inferiore alla norma 0,86 ‰.

Esame del sangue: Hb. 85; globuli rossi 4.890.000; globuli bianchi 8.400; v. gl. 0,90.

Esame elettrodiagnostico: lieve ipoeccitabilità faradica e galvanica da ambedue i lati. Non inversione della formula nè reazione a distanza.

Cronassia: reazione miopatica dei muscoli caratteristici.

La madre ed i fratelli presentavano pure reazione alla cronassia.

Diagnosi: distrofia muscolare progressiva, varietà di tipo Leyden-Molbins.

Caso VII. — F. P. di anni 6. *An. familiare*: negativa.

An. personale. — Ha sofferto di bronco polmonite a 3 e a 6 anni. La presente malattia è iniziata con segni di debolezza muscolare all'età di 6 anni. Il paziente correva con difficoltà, anche il far le scale gli riusciva assai difficile. I parenti notarono la presenza di ipotrofie al braccio e lo sottoposero a visita all'ambulatorio neuropsichiatrico della clinica universitaria e ne fu posta la diagnosi di distrofia muscolare progressiva. Indi il paziente è stato ricoverato in questo Istituto.

E. O. — Apparato muscolare: ipotrofia lieve del deltoide; ipotrofia spiccata dei muscoli della sura. Deambulazione quasi normale. È presente solamente una stancabilità ed una facilità alle cadute. Corsa impossibile.

Esame delle urine: creatinuria persistente; creatininuria inferiore alla norma 0,30 ‰.

Esame del sangue: Hb. 70: globuli rossi 3.890.000; globuli bianchi 7.000; v. gl. 0,89.

Esame elettrodiagnostico: modica ipoeccitabilità dei muscoli del cinto scapolare e pelvico; non reazione degenerativa.

Cronassia: reazione miopatica nei muscoli caratteristici.
Diagnosi: distrofia muscolare progressiva, varietà del tipo Duchenne.

Caso VIII. — D. S. di anni 18. *An. familiare*: Uno zio materno presenta fatti atrofici della muscolatura.

An. personale. — Ha sofferto delle comuni malattie esantematiche dell'infanzia e di tre angine. A 10 anni cominciò a presentare debolezza agli arti superiori e lieve impaccio nella deambulazione. Contemporaneamente cominciarono a manifestarsi fenomeni di ipotrofia a carico del singolo scapolare. A 14 anni il paziente era fortemente distrofico; era comparsa notevole ipotrofia a carico dei muscoli del braccio e della coscia. L'anno successivo il paziente non poteva ormai più camminare ed allora non ha più lasciato il letto. Anche gli arti superiori sono ormai pressochè aboliti nella loro funzione da circa un anno.

E. O. — Soggetto deperito in discrete condizioni di sanguificazione. Atrofia pressochè completa del muscolo deltoide e degli altri muscoli del cinto scapolare. Muscolo tricipide e bicipide brachiale notevolmente atrofizzato. Muscoli glutei ipotrofici come pure il quadricipide surale. I gastrocnemi sono solo lievemente aumentati di volume però alla palpazione appaiono costituiti da masse pseudo-ipertrofiche. Deboli i riflessi tricipitali e patellare, è ben conservato il riflesso achilleo.

Esame delle urine: creatinuria persistente; creatinuria (0,50 ‰) quindi inferiore alla norma.

Esame del sangue: Hb. 85: globuli rossi 4.200.000; globuli bianchi 6.800; valore globulare 1.

Esame elettrodiagnostico: ipoeccitabilità bilaterale dei muscoli del cinto scapolare pelvico più accentuato a sinistra. Non reazione degenerativa. Non reazione a distanza. Uguale reperto ai muscoli del polpaccio.

Cronassia: reazione miopatica nei muscoli sopra nominati.

Diagnosi: distrofia muscolare progressiva, varietà giovanile di Erb.

Caso IX. — S. O. di anni 9. *An. familiare.* Un fratello di anni 12 presenta distrofia muscolare progressiva del tipo Leyden-Moebius.

An. personale. — Il paziente fin dai primi anni di vita ha presentato stancabilità e difficoltà nella deambulazione con notevole facilità a cadere a terra e presentava i polpacci di un notevole volume per cui fu sospettata una lesione miopatica. Le pseudo-ipotrofie si sono andate facendo più evidenti estendendosi al deltoide e, seppure con minore accentuazione anche ai glutei. Due anni fa ha sofferto pertosse. Da circa un anno il paziente cammina con molta difficoltà, però in determinati periodi la deambulazione è discreta per quanto sia possibile soltanto sulle punte dei piedi e le gambe divaricate.

E. O. — Apparato muscolare: deltoide pseudo-ipertrofico, scapole abnormemente mobili, sullo scheletro della cassa toracica, tricipide bracheale ipotrofico, lieve pseudo-ipertrofia delle eminenze tenare ed ipotenare. Pseudo-ipertrofia bene apprezzabile ai muscoli glutei. Gastrocnemi considerevolmente pseudo-ipertrofici. Piede in atteggiamento di lieve equinismo.

Esame delle urine: nulla di notevole se si esclude creatinuria persistente, e creatininuria inferiore alla norma 0,47 ‰.

Esame del sangue: Globuli rossi 4.450.000; gl. bianchi 5.500; Hb. 67. Valore globulare.

Esame elettrodiagnostico: la ricerca dell'eccitabilità galvanofaradica dimostra una ipoeccitabilità bilaterale ai muscoli del cinto scapolare e pelvico e a quelli del polpaccio. Non reazione degenerativa nè reazione a distanza.

Cronassia: reazione miopatica dei muscoli caratteristici.

Diagnosi: distrofia muscolare progressiva varietà del tipo Duchenne.

Caso X. — D. O. di anni 12 *An. familiare.* Un fratello minore è affetto da distrofia muscolare progressiva del tipo Duchenne.

An. personale. — Nei primi anni di vita il paziente ha presentato morbillo e pertosse. La presente malattia è iniziata all'età di 4 anni allorchè si presentò ipotrofia dei muscoli del bacino e del quadricipide seguita negli anni successivi da ipotrofia e debolezza nei muscoli del cinto scapolare. Le lesioni muscolari hanno avuto un decorso progressivamente ingravescente e due anni fa il paziente non poteva ormai più camminare mentre poteva compiere solo scarsi movimenti con le braccia. Da circa un anno le conzioni del paziente sono assai gravi ed egli è ormai solo capace di compiere movimenti

assai limitati senza poter mai abbandonare il letto. In questi ultimi tempi si è notato una ulteriore progressione delle atrofie.

E. O. — Muscoli del cinto scapolare in preda ad atrofia assai spiccata. Lordosi lombare spiccata. Ipotrofia dei muscoli glutei. Atrofia gravissima del muscolo quadricipide polpacci atrofici, con retrazione che mantengono gli arti inferiori in semi-flessione. Piede in equinismo. Riflessi tricipitale e patellare non provocabili, achilleo presente, debole.

Esame delle urine: creatinuria persistente; creatininuria bassa 0,60 ‰.

Esame del sangue: Hb. 73; globuli rossi 4.100.000; globuli bianchi 9.000.

Esame elettrodiagnostico: ipoeccitabilità galvanofaraldica bilaterale più accentuata a sinistra. Non reazione degenerativa. Non reazione a distanza.

Cronassia: reazione miopatica nei muscoli caratteristici.

Diagnosi: distrofia muscolare progressiva, varietà del tipo Leyden-Moebius.

CASO XI. — D. M. di anni 31.

An. personale. — Ebbe scarlatina nei primi anni di vita, a 18 anni pleurite, a 26 anni blenorragia, a 29 anni malaria.

I primi disturbi alla muscolatura si sono iniziati a 24 anni con ipotrofia e debolezza all'arto superiore destro e a quello inferiore sinistro. Tali disturbi si accentuarono dopo l'infezione blenorragica estendendosi anche agli altri arti, ma sopratutto ai muscoli del cingolo scapolare.

E. O. — A carico della muscolatura si nota una modesta ipotrofia a carico dei muscoli della coscia e del cingolo pelvico, mentre viceversa è rilevabile una spiccatissima atrofia dei muscoli del cingolo scapolare più evidente del lato destro. A carico del viso si nota ipotrofia dei muscoli della metà di destra.

Esame delle urine: creatinuria persistente; creatininuria 0,37 ‰.

Esame del sangue: Hb. 75; globuli rossi 3.800.000; globuli bianchi 7.500.

Esame elettrodiagnostico: ipoeccitabilità galvanica e faradica ai muscoli del cingolo scapolare e pellico, della coscia e del braccio. Non reazione degenerativa. Reazione miopatica alla cronassia.

Diagnosi distrofia muscolare progressiva, varietà del tipo facio-scapolo-omerale di Landouzy-Déjérine.

CASO XII. — E. F. di anni 10.

An. personale. — Ha sofferto di morbillo e pertosse nei primi anni di vita.

I primi segni della malattia presente iniziarono al sesto anno con facili cadute, impossibilità a correre, grande difficoltà nel salire le scale. A 8 anni comparvero evidenti pseudo-ipertrofie ai polpacci ed ai muscoli del bacino.

In questi ultimi due anni la funzionalità della muscolatura si è mantenuta pressochè stazionaria e così pure il reparto delle pseudo-ipertrofie.

E. O. — Sistema muscolare: tipiche pseudo-ipertrofie ai polpacci ed ai muscoli glutei. È presente pseudo-ipertrofia di lieve grado al deltoide e al tricipite. La forza muscolare è discretamente conservata. La deambulazione è pure conservata discretamente.

Esame delle urine: creatinuria persistente; cretininuria 0,55 ‰.

Esame del sangue: Hb. 70; globuli rossi 4.100.000; globuli bianchi 8.500.

Esame elettrodiagnostico: ipoeccitabilità galvano-faradica ai muscoli sopradetti. Non reazione degenerativa. Reazioni miopatiche alla cronassia.

Diagnosi: distrofia muscolare progressiva, varietà di tipo Duchenne.

CASO XIII. — L. L. B. di anni 18, figlio del malato seguente.

An. personale. — Nell'infanzia ha sofferto di difterite guarita con sieroterapia senza alcuna complicazione. Non ha avuto alcuna malattia in seguito, prima dell'attuale che iniziò tre anni fa con impaccio nella deambulazione, ma sopratutto con notevole debolezza nei movimenti degli arti superiori particolarmente a destra. Insieme alla debolezza muscolare è comparsa ipotrofia dei muscoli corrispondenti.

E. O. — Ipotrofia dei muscoli del cingolo scapolare, del muscolo bicipite e dei muscoli della mano, più accentuatamente a destra. Ipotrofia dei glutei e del quadricipide surale. Deambulazione discretamente effettuata. Forza muscolare agli arti superiori assai ridotta.

Esame delle urine: creatinuria persistente; creatininuria 0,78 ‰.

Esame del sangue: Hb. 70· globuli rossi 4.300.000; globuli bianchi 8.700.

Esame elettrodiagnostico: muscoli del cingolo scapolare mostrano una spiccata ipoeccitabilità falvanofaradica; alla cronassia reazione miopatica.

Diagnosi: distrofia muscolare progressiva, varietà del tipo Erb.

Caso XIV. — L. L. B. di anni 52.

An. personale. — Ha sofferto di comuni esantemi nei primi anni di vita. Non ha avuto in seguito alcuna malattia degna di nota prima dell'attuale che iniziò intorno ai 20 anni allorchè comparve debolezza alla muscolatura di ambedue gli arti superiori. Tale debolezza si accentuò progressivamente fino ai 30 anni dopo di che si alternarono periodi di ulteriore peggioramento a periodi di stabilizzazione. Attualmente il paziente si trova da circa un paio d'anni in fase di stazionarietà.

E. O. — Sistema muscolare: lieve ipotrofia ai muscoli del cingolo pelvico. Spiccata atrofia dei muscoli del cingolo scapolare dei muscoli del braccio e delle eminenze tenare ed ipotenare, bilateralmente. Deambulazione normale.

Esame delle urine: creatinuria persistente; creatininuria 0,60 ‰.

Esame del sangue: Hb. 60; globuli rossi 3.850.000; globuli bianchi 7.000.

Esame elettrodiagnostico: notevole ipoeccitabilità galvano-faradica ai muscoli del cingolo scapolare. A seguito di reazione degenerativa. Reazione miopatica alla cronassia.

Diagnosi: distrofia muscolare progressiva, varietà del tipo Erb.

Caso XV. — C. L. B. di anni 8. Rispettivamente fratello e figlio dei due precedenti pazienti.

An. personale. — Ebbe morbillo a 3 anni con bronchite susseguente. A 4 anni si presentarono ipotrofie spiccate ai muscoli del cingolo scapolare con compromissione in seguito di tutta la muscolatura toracica. A 7 anni comparve anche ipotrofia ai muscoli del bacino e della coscia. Stato generale è in questi ultimi tempi assai peggiorato con notevole diminuzione del peso corporeo.

E. O. — Condizioni generali assai scadute.

Sistema muscolare spiccata atrofia ai muscoli scapolari del m. deltoide del tricipite brachiale. Atrofia di grado minore ai muscoli del bacino ed al tricipite surale. Deambulazione impossibile. Il paziente è obbligato a letto in uno stato di immobilità quasi assoluta.

Esame delle urine creatinuria persistente; creatininuria 0,56 ‰.

Esame del sangue: Hb. 70; globuli rossi 2.850.000; globuli bianchi 6.500.

Esame elettrodiagnostico: notevole ipoeccitabiltà galvanica e faradica più accentuata ai muscoli del cingolo scapolare ma presente anche ai muscoli della pelvi.

Cronassia: reazione miopatica ai muscoli sopra ricordati.

Diagnosi: distrofia muscolare progressiva del tipo Erb.

Caso XVI. — M. B. di anni 12. *An. familiare*: La madre presenta alla cronassia reazione miopatica. Un fratellino minore è affetto di distrofia muscolare progressiva.

An. personale. — A 7 anni ha sofferto di difterite e pertosse, a 8 anni di morbillo. A 9 anni il paziente ha cominciato a presentare difficoltà nel salire le scale ed una spiccata lordosi lombare. Tali fatti si sono accentuati fino ai 10 anni, dopo di che il paziente ha presentato una stazionarietà che dura tuttora.

E. O. — La deambulazione è in parte ben conservata e presenta ipotrofia dei muscoli glutei e dei muscoli del cinto scapolare e del braccio mentre i polpacci sono lievemente pseudo-ipertrofici. Nulla risulta a carico degli organi interni mentre la sanguificazione e lo stato di nutrizione appaiono ben conservati.

Esame delle urine: creatinuria persistente; creatininuria bassa 0,68 ‰.

Esame del sangue: Hb. 75; globuli rossi 3.980.000; globuli bianchi 6.500; v. gl. 0,91.

Esame elettrogeniostico: ipoeccitabilità galvano-faraldica più spiccata nei muscoli del bacino. Bene evidente è anche al cinto scapolare e al polpaccio. Assenza di reazione degenerativa e di reazione a distanza.

Cronassia: reazione miopatica nei muscoli caratteristici.

Diagnosi: distrofia muscolare progressiva del tipo Leyden-Moebius.

Caso XVIII. — P. R. di anni 12.

An. personale. — A due anni di età il paziente ebbe bronco-polmonite da cui guarì dopo breve convalescenza. Fin d'allora fu notato che il paziente camminava con qualche difficoltà. A 4 anni ebbe morbillo ed episodi malarici, e fu notato in seguito che il paziente presentava notevole aumento di volume rispetto alla norma dei due polpacci. Negli anni seguenti il paziente continuò a presentare più evidenti pseudo-ipertrofie ai glutei ed al deltoide, mentre viceversa i muscoli del braccio e della coscia compariva ipotrofica. Era comparsa una quasi completa impossibilità a fare le scale. Attraverso

parecchie oscillazioni del suo stato funzionale il paziente ha raggiunto l'età attuale senza presentare ulteriori peggioramenti dello stato obiettivo.

E. O. — Deltoide pseudo-ipertrofico. Lieve ipotrofia del bicipide e tricipide brachiale. Pseudo-ipotrofia lieve dei muscoli gltei e pseudo-ipertrofia assai evidente dei muscoli gastrocnemi. Quadricipide surale ipotrofico. Riflessi presenti (tricipitale, patellare, achilleo).

Esame delle urine: creatinuria persistente; creatininuria sotto la norma 0,35 ‰.

Esame del sangue: Hb. 85; globuli rossi 3.780.000; globuli bianchi 7.800.

Esame elettrogeniostico: ipoeccitabilità galvano-faradica più accentuata ai muscoli del bacino. Non reazione degenerativa nè reazione a distanza.

Cronassia: reazione miopatica caratteristica nei muscoli pseudo-ipertrofici ed atrofici.

Diagnosi: distrofia muscolare progressiva, varietà del tipo Duchenne.

Caso XVIII. — G. G. di anni 5. *An. familiare.* Padre e madre consaguinei ambedue con segni clinici di diatesi miopatica.

An. personale. — Ha cominciato i prim passi ad un anno, però non ha mai camminato bene, dimostrando sempre di stancarsi con grande facilità. Tali disturbi si sono fatti sempre più evidenti con progressività lenta e graduale; fino a camminare a stento; si regge male in piedi; anche la forza muscolare degli arti superiori è diminuita. Da circa un anno e mezzo però le lesioni ed i disturbi non hanno dimostrato più alcun carattere di progressività.

E. O. — Sistema muscolare: estese pseudo-ipertrofie ai polpacci, ai muscoli del bacino ed al deltoide. Evidente macroglossia. Marcato varo equinismo bilaterale del piede.

Esame delle urine: creatinuria persistente; creatininuria 0,38 ‰.

Esame del sangue: Hb. 70; globuli rossi 4.000.000; globuli bianchi 9.000.

Esame eletfrodiagnostico: ipoeccitabilità dei muscoli del cingolo scapolare e pelvico con reazione miopatica alla cronassia

Diagnosi: distrofia muscolare progressiva, varietà pseudo-ipertrofica Duchenne.

Caso XIX. — D. P. di anni 7. *An. familiare.* La madre presenta segni di miopatia latente. Padre vivente e sano. Un fratellino pure vivente ed in buona salute.

An. personale. — Nato da parto normale ebbe i primi atti fisioligici in epoca normale, e soffrì di morbillo e pertosse a 3 anni. A 5 anni cominciò a presentare difficoltà nel salire. Tale disturbo si accentuò e comparve una debolezza progressivamente ingravescente agli arti inferiori con compromissione della efficienza anche dei muscoli degli arti superiori. Tutti questi muscoli hanno raggiunto nel giro di tre anni una spiccata atrofia. Attualmente il paziente è costretto al letto e la deambulazione è del tutto impossibile.

E. O. — Soggetto notevolmente deperito, pallido. Sistema muscolare notevolmente compromesso: atrofia spiccata nei muscoli del cingolo scapolare e dell'avambraccio; e dei muscoli del cingolo pelvico. Notevole lordosi lombare. Impossibilità assoluta ad alzarsi da letto.

Esame delle urine: creatinuria persistente; creatininuria 0,58 ‰.

Esame del sangue: Hb. 71; globuli rossi 3.570.000; globuli bianchi 9.500.

Esame elettrodiagnostico: notevole ipoeccitabilità galvano-faradica e reazione cronassimetrica miopatica ai muscoli sopradetti.

Diagnosi: distrofia muscolare progressiva, varietà del tipo Leyden-Moebius.

Caso XX. — A. B. di anni 8.

An. personale. — Presente malattia iniziata all'età di anni 5 sotto forma di debolezza agli arti inferiori, disturbi nella deambulazione che si fece incerta e assai difficoltata nella salita, e sotto forma di alterazioni pseudo-ipertrofiche dei polpacci che andarono man mano accentuandosi.

E. O. — A carico del sistema muscolare si nota pseudo-ipertrofia dei muscoli del polpaccio, dei muscoli glutei, del muscolo deltoide e tricipite. Deambulazione incerta, cadute facili, notevole difficoltà nel rialzarsi in piedi dalla posizione supina. Assenza di retrazione.

Esame delle urine: creatinuria persistente; creatininuria 0,63 ‰.

Esame del sangue: Hb. globuli rossi 4.150.000; globuli bianchi 10.500.

Esame elettrodiagnostico: ipoeccitabilità galvanica e faradica ai muscoli sopra nominati.

Cronassia: reazione miopatica.

Diagnosi: distrofia muscolare progressiva, varietà del tipo Duchenne.

CASO XXI. — E. P. di anni 26. *An. familiare*: Fra i parenti e gli ascendenti, malgrado le accurate indagini compiute dal fratello maggiore (medico), non si è potuto mettere in evidenza l'esistenza di sindromi miopatiche.

An. personale. — Non malattie infettive nè altre malattie nei primi anni di vita. All'età di 22 anni, in pieno benessere poichè il paziente fino a quell'età ha sempre avuto tutte le note di una notevole robustezza fisica, il paziente cadendo da un tram in moto riportò un violento trauma al dorso senza però lesioni a carico delle esso e degli organi interni. Cammina dolorante per qualche settimana, dopo di che senza dolori o altri fenomeni comincia ad accusare una debloezza ingravescente agli arti inferiori e in capo a qualche mese si stabilisce un'atrofia della muscolatura, simmetrica, agli arti inferiori, a tipo di stale ed evolvente lentamente in senso centripeto. Dopo tre anni il paziente ammala di tifo in forma grave e compaiono in seguito amiotrofie simmetriche alle due mani, accompagnate da notevole diminuzione della forza muscolare

E. O. — Nulla a carico dei singoli organi ed apparati se si eccettuano le lesioni al sistema muscolare che appaiono simmetriche, col caratteristico aspetto a « giarrettiera » accompagnate da equinovarismo del piede. Agli arti superiori ipotrofia dei muscoli dell'avambraccio e delle eminenze tenare ed ipotenare.

Esame delle urine: creatinuria assistente; creatininuria: valore normale

Esame del sangue: Hb. 85; globuli rossi 4.100.000; globuli bianchi 6.000.

Esame elettrodiagnostico: tipica reazione degenerativa totale o parziale dei muscoli atrofici.

Cronassia: non reazione miopatica nei muscoli atrofici.

Diagnosi: atrofia muscolare progressiva del tipc Hoffmann-Charcot-Marie.

CASO XXII. — P. P. di anni 25. Fratello del precedente.

An. personale. — Ha sofferto dei comuni esantemi dell'infanzia. A 22 anni (come alla stessa età in cui comparve la malattia del fratello) insorge una furuncolosi insistente con grossi foruncoli alle legioni glutee e alle coscie per i quali fu ripetutamente inciso e costretto per qualche settimana a letto. Lasciato il letto allorchè il paziente riprende a camminare, nota una debolezza veramente insolita alle gambe, che va aumentando progressivamente mentre appaiono amiotrofie agli arti inferiori con le stesse caratteristiche già descritte per il fratello. Viene precocemente diagnosticata atrofia muscolare progressiva di Hoffmann-Charcot-Marie che dopo di allora ha dimostrato carattere di progressività, agli arti inferiori. Agli arti superiori il paziente, che si diletta di suonare il violino, non ha ancora notato alcun disturbo.

E. O. — Apparato muscolare: caratteristica atrofia a « giarrettiera » fino al tarso inferiore della coscia con arti inferiori a zampa di pollo, riflessi tendinei aboliti, non contrazioni fibrillari. Forza muscolare notevolmente diminuita agli arti inferiori, stazione retta oscillante ed incerta.

Esame delle urine: creatinuria assente; creatininuria normale.

Esame del sangue: Hb. 85; globuli rossi 4.500.000; globuli bianchi 5.500.

Esame elettrodiagnostico: reazione degenerativa sui muscoli atrofici alla cronassia, assenza di reazione miopatica.

Diagnosi: atrofia muscolare progressiva del tipo Hoffmann-Charcot-Marie.

CASO XXIII. — C. M. di anni 11.

An. personale. — All'età di 4 anni la paziente è stata colta da malattia febbrile con lievi fenomeni catarrali alle prime vie respiratorie che dileguò in dieci giorni circa. Dopo tale malattia la piccola ha avvertito una astenia profonda con debolezza mancata agli arti inferiori. A poco a poco si stabilirono disturbi nella deambulazione ed in capo a qualche mese si venne a costituire una spiccata atrofia che, ad inizio distale dimostrò di estendersi lentamente in senso centripeto con decorso lentamente progressivo. Nessun disturbo agli arti superiori.

E. O. — Condizioni generali buone. Visceri toraco-addominali sani.

L'apparato muscolare atrofia caratteristica dal terzo inferiore della coscia in giù con equinovarismo bilaterale e dimniuzione notevolissima della forza muscolare. Riflessi aboliti non contrazioni fibrillari.

Esame delle urine: creatinuria assente; creatininuria normale.

Esame del sangue: Hb. 98; globuli rossi 4.550.000; globuli bianchi 12.000.

Esame elettrodiagnostico: reazione degenerativa sui muscoli atrofici alla cronassia, assenza di reazione miopatica.

Diagnosi: atrofia muscolare progressiva del tipo Hoffmann-Charcot-Marie.

CASO XXIV. — B. B. di anni 16. *An. familiare*: Un fratello deceduto alcuni anni fa presentava lesioni atrofiche simmetriche verosimilmente del tipo Hoffmann-Charcot-Marie.

An. personale. — Ha sofferto il morbillo all'età di 3 anni. La malattia presente ha avuto inizio all'età di 12 anni dopo un episodio febbrile con tutte le caratteristiche di una malattia influenzale. Dopo tale malattia, si manifestarono fenomeni di intensa debolezza agli arti inferiori ed anche agli arti superiori con presenza di atrofie ad inizio distale localizzato agli arti inferiori. In questi ultimi tempi si è venuta stabilendo un'atrofia di classico tipo distale ad ambedue gli arti inferiori.

E. O. — Sistema muscolare: atrofia assai spiccata « a giarrettiera » ad ambedue gli arti inferiori ed inizio al terzo medio della coscia. Atteggiamento in equinismo bilaterale. Riflessi tendinei aboliti. Assenza di contrazioni fibrillari e deambulazione possibile soltanto con l'aiuto di altre persone.

Esame delle urine: creatinuria assente; creatininuria normale.

Esame del sangue: Hb. 90; globuli rossi 3.950.000; globuli bianchi 6.500.

Esame elettrodiagnostico: reazione generativa sui muscoli atrofici alla cronassia, assenza di reazione miopatica.

Diagnosi: atrofia muscolare progressiva del tipo Hoffmann-Charcot-Marie.

I risultati ottenuti sono esposti nella tabella a pag. seguente.

Dall'esame dei risultati esposti possiamo confermare che la eliminazione giornaliera di biline nei nostri ammalati di distrofia muscolare progressiva appare nettamente superiore alla norma.

In due casi abbiamo ottenuto indice bilinico assai alto (valori di 14 e 16) quale solo si può riscontrare in presenza di intensi fenomeni di emolisi; anche gli altri miodistrofici primitivi presentano tutti valori nettamente aumentati, ad eccezione di 5 sui 20 casi studiati; questi 5 hanno un indice relativamente basso che si aggira intorno alla cifra 3 (3,3 - 2,64 - 3,1 - 3,2). Un solo caso ha presentato un valore assai vicino all'unità che in successivi esami risultò essere un po' più alto (2,5 - 2,94).

Lo stato di gravità della malattia ha indubbia importanza nel determinare questi alti valori di bilinia intestinale, e infatti nella nostra casistica ritroviamo esempi di grave distrofia in atto con valori assai alti, e portiamo come esempio il malato G. M., n. 3 della nostra casistica; ma studiando più accuratamente i malati da noi presi in esame, possiamo scorgere che altri fattori hanno importanza nel dar luogo ad una cospicua ipereliminazione di biline.

Fra questi acquistano un particolare rilievo le caratteristiche di decorso presentate dal miopatico: abbiamo infatti potuto notare che qualora la forma di miopatia ha carattere gravemente progressivo come accade per la maggior parte dei nostri pazienti, l'indice bilinico è chiaramente elevato sopra la norma.

Se invece ci si trova di fronte a casi in una fase di malattia quasi quiescente o addirittura di vera e propria stabilizzazione, come nel caso n. 14, miopatico dell'età di 52 anni che non presenta da tempo alcuna modificazione nelle condizioni della muscolatura: o nel bimbo G. G. (n. 18) che è sotto la nostra osservazione da almeno 2 anni con evidenti fatti distrofici e pseudo ipertrofici della muscolatura, però senza apprezzabili modificazioni cliniche, all'osservazione sistematica di due anni, l'indice bilinico appare entro limiti non aumentati o solo lievemente aumentati.

Questi reperti trovano riscontro anche nelle diversità di comportamento dell'indice bilinico in rapporto alle diverse varietà cliniche della distrofia muscolare. Nella varietà di Erb, i valori riscontrati nei nostri casi appaiono un poco più bassi in paragone, che non nelle altre varietà cliniche (vedi casi 8, 13, 14, 15) e ciò va con ogni verosimiglianza riferito alla più lenta pro-

TAVOLA

Num. d'ord.	Nome	Età	Peso corporeo Kg.	Hb.	Resistenze globulari	Bilina elim. nelle 24 ore (Unit. Terwen)	Indice Bilinico o Emolitico	Ricambio Mioglobinico	D I A G N O S I
1	Mario S.	a. 21	57,5	95	0,36-0,46	1935	8,2	aumentato (+++)	Distrofia muscolare progressiva Tipo Duchenne.
2	Pasquale	a. 7	23,2	93	0,38-0,48	576	7,59	aumentato (+++)	Tipo Duchenne.
3	Vincenzo G. . . .	a. 15	31,3	92	0,36-0,48	1152	9,32	aumentato (+++)	Tipo Laudouzy Dejérine.
4	Mario T.	a. 9	21	90	0,36-0,46	641	7,9	aumentato (+++)	Tipo Duchenne.
5	Antonio T.	a. 15	37,3	70	0,36-0,50	768	6,9	aumentato (+++)	Tipo Leyden-Moebius.
6	Francesco S. . . .	a. 16	45,3	85	0,34-0,44	768	5,05	aumentato (++)	Tipo Leyden-Moebius.
7	Pietro F.	a. 6	20,5	70	0,36-0,44	710	8,29	aumentato (+++)	Tipo Duchenne.
8	Secondo D. . . .	a. 18	45,5	85	0,36-0,44	514	3,1	liev. aument. (+)	Varietà giovanile di Erb
9	Sante O.	a. 9	21	67	0,36-0,46	1992	16	notev. aument. (++++)	Tipo Duchenne.
10	Domenico O. . . .	a. 12	26	73	0,36-0,46	403	4,8	aumentato (+)	Tipo Leyden-Moebius.

11	Domenico M. . .	a. 31	66,5	75	0,38-0,48	3026	14,1	notev. aument. (++++)	Tipo Laudouzy-Dejérine
12	Ennio F.	a. 10	27	70	0,36-0,46	384	4,47	aumentato (+)	Tipo Duchenne.
13	Letterio L. B. . . (figlio)	a. 18	52	70	0,34-0,48	794	5,09	aumentato (++)	Tipo Erb.
14	Letterio L. B. . . (padre)	a. 52	63	60	0,40-0,50	534	3,3	aumentato (+)	Tipo Erb.
15	Calogero L. B. . .	a. 8	23	70	0,36-0,46	489	7	aumentato (++)	Tipo Erb.
16	Mario B.	a. 12	32	75	0,32-0,44	326	2,64	normale	Tipo Leyden-Moebius.
17	Remo P.	a. 12	31	85	0,38-0,48	641	5,80	aumentato (++)	Tipo Duchenne.
18	Gaetano G. . . .	a. 5	20,8	70	0,36-0,46	96	1,53	normale	Tipo Duchenne.
19	Domenico T. . .	a. 7	15,3	71	0,38-0,48	147	3,2	liev. aument. (+)	Tipo Leyden-Moebius.
20	Alberto B. . . .	a. 8	26	70	0,36-0,46	2682	11	notev. aument. (++++)	Tipo Duchenne.
21	Eugenio P. . . .	a. 26	56,9	85	0,36-0,48	861	2,72	normale	Atrofia muscolare progressiva. Tipo Charcot Marie (spino-neurale)
22	Pietro P.	a. 24	55,3	85	0,38-0,48	343	1	normale	Tipo Charcot Marie (spino-neurale)
23	Carmela M. . . .	a. 11	23,4	98	0,36-0,44	296	3	normale	Tipo Charcot Marie (spino-neurale)
24	Bruno B.	a. 16	44	80	0,36-0,46	432	0,95	normale	Tipo Charcot Marie (spino-neurale)

gressione che in genere la varietà clinica di Erb dimostra rispetto agli altri quadri di miopatia primitiva.

Invece nei casi della varietà di Leyden-Moebius si riscontrano in genere indici bilinici nettamente aumentati, non tanto però da raggiungere i valori veramente elevatissimi che sono comuni nei casi di miopatia tipo Landouzy-Dejerine e Duchenne. Volendo ricercare una ragione di questo comportamento che dai nostri risultati appare indubitabile, non ci si può riferire per confronto al fatto che i casi della varietà Landouzy-Dejerine o Duchenne capitati sotto la nostra osservazione fossero di straordinaria gravità, chè anzi proprio i nostri casi classificabili come varietà di Leyden-Moebius erano tutti gravemente distrofici, e certamente il loro sistema muscolare era più profondamente compromesso tanto da raggiungere la distruzione quasi completa di estesi distretti muscolari, mentre di media gravità erano i casi di nostra osservazione appartenenti alle varietà Landouzy-Dejerine e Duchenne che presentavano i massimi valori di indice pseudo-emolitico.

Si è quindi verificato che soggetti con lesioni estese e con notevoli distruzioni muscolari presentavano eliminazione di biline un poco inferiori a quella di malati in cui i fatti distrofici erano indubbiamente meno eccentuati.

Questo particolare comportamento può trovare la sua spiegazione nella seguente considerazione, e cioè che qualora la massa muscolare sia troppo ridotta a causa del processo distrofico e quindi parimenti ridotta in modo notevole sia la capacità formativa del pigmento mioglobinico che secondo i più recenti orientamenti sarebbe elaborato direttamente dal muscolo, di conseguenza verrebbe a diminuire il quantitativo di mioglobina metabolizzata per cui si abbassa, sempre in senso relativo, la quantità di biline eliminata con le feci.

Come risulta dai risultati sopra riferiti i valori più alti dell'indice bilinico sono stati riscontrati in pazienti del tipo Landouzy-Dejerine (casi 3°, 11°) ed in alcuni ammalati del tipo Duchenne.

L'eliminazione delle biline dei nostri ammalati di distrofie muscolari si è compiuta totalmente per l'intestino. In nessuno dei nostri soggetti fu mai riscontrata iperurobilinuria, nemmeno in quelli che presentarono i più alti valori di bilinia intestinale.

I nostri casi di amiotrofia spino-neurale costituivano esemplari assai caratteristici della malattia. Nei fratelli P. (casi 20° e 21°) la malattia rivestiva un carattere di media gravità, e le lesioni erano distali, perfettamente simmetriche, limitate a giarrettiera al terzo inferiore della coscia. Era presente sui muscoli atrofici reazione degenerativa e il reperto cronassimetrico era tipico della forma.

L'indice di eliminazione delle biline fu in un caso dell'unità e nell'altro di poco superiore (2,72) e perciò contenuto nei limiti della norma. In un terzo caso l'indice risultò uguale all'unità ed in un 4° caso di amiotrofia spino-neurale, pure assai caratteristico per i reperti clinici e cronassimmetrici, ma contraddistinto da una maggiore gravità, l'indice bilinico era rappresentato dalla cifra 3. Tutti questi casi di amiotrofia di Hofmann-Charcot-Marie dimostrarono un tipico carattere di progressività

Concludendo, in 20 casi di distrofia muscolare progressiva, in armonia coi risultati delle precedenti ricerche di Mendolesi e collaboratori si è rilevato assai frequente il reperto della ipereliminazione di biline determinabili coi metodi di fluorescenza. Tale ipereliminazione appare maggiore nei casi di

maggiore gravità e sopratutto in diretto rapporto col fattore progressività della lesione muscolare a carattere primitivo; è minima nei casi clinicamente stabilizzati, modica nei casi a lento decorso come ad esempio nella varietà di tipo Erb; massima nei casi ad andamento più rapidamente progressivo come nella varietà di tipo Duchenne.

La ipereliminazione di biline appare nettamente in relazione con la distruzione del pigmento muscolare (mioglobina) poichè manca nelle forme di distrofia muscolare neurogena anche a netto carattere progressivo, nelle quali il ricambio della mioglobina non si presenta mai alterato (Meldolesi); ed è minore pure nella distrofia muscolare primitiva con muscolatura fortemente ridotta causa la malattia, in quanto lo stato di distrofia viene a compromettere la quantità globale di mioglobina esistente nell'organismo e quindi a rendere meno rimarchevole la iperdistruzione di mioglobina in rapporto al bilancio complessivo del ricambio globale delle sostanze emoglobino-simili e della formazione da esse di pigmenti biliari.

Ringrazio vivamente il Prof. Gino Meldolesi, aiuto della clinica, che mi consigliò le presenti ricerche e mi diresse nell'esecuzione di esse.

RIASSUNTO.

L'A. ha studiato 20 casi di distrofia muscolare progressiva e 4 casi di amiotrofia spino-neurale. In accordo coi precedenti reperti di Meldolesi e coll. ha constatato che negli amiotrofici primitivi si verifica una notevole iperelimiminazione di biline in maggior misura nelle forme a carattere progressivo.

L'iperelimiminazione delle biline, che non avviene nella amiotrofia spino-neurale, viene dall'A. messa in rapporto con una aumentata distruzione di pigmento muscolare.

BIBLIOGRAFIA

1. G. Meldolesi. *La miopatia cronica primaria progressiva*. 1935. Ed. Pozzi. Roma.
2. Schumm. Strahlenther. 142, *28* (1928).
3. Meldolesi e Siedel. Bull. R. Acc. Med. Roma (1937).
4. Whipple e Robscheidt. Am. J. Physiol. 675, *78* (1926); ibid. 185, *87* (1928).
5. Melli. Riv. di Clin. Med. 530, *28* (1927).
6. A. M. De Orchi. Bull. R. Acc. Med. Roma (1937).
7. A. Barestiutti. Minerva Med. 665, *1* (1937).
8. A. M. De Orchi. In corso di pubblicazione.
9. Raggio Guarnaschelli. In corso di pubblicazione.
10. Meldolesi. *Relazione al XLIV Congr. di Med. Int.* 1938. Ed. Pozzi. Roma.
11. Mac. Master, Brown e Rous, cit. da Whipple e Robscheidt.

II.

CLINICA DELLE MALATTIE INFETTIVE DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA.
Direttore: Prof. G. CARONIA.

Variazioni chimiche e fisiche del siero di sangue dei tifosi in rapporto alla terapia vaccinica.

Nota II - Comportamento delle frazioni proteiche.

Dott. FRANCESCO RECCHIA, assistente.

Come abbiamo messo in rilievo in una precedente nota (1), la vaccinoterapia che costituisce oggi la terapia di elezione dell'infezione tifoidea, se è ben conosciuta nei suoi effetti clinici, non è ancora ben chiarita nel suo meccanismo di azione.

I fenomeni clinici, che sono più spiccati se si adopera la via endovenosa, hanno l'apparenza di un vero stato di shock: dopo un periodo variabile da mezz'ora a due ore dall'introduzione del vaccino, l'infermo si fa pallido prima, poi più o meno cianotico, accusa sensazione di freddo che rapidamente arriva al brivido, il polso diventa piccolo e frequente, il respiro dispnoico, e qualche volta, se l'infermo non ha mantenuto il digiuno, si ha vomito.

Cessato il brivido la temperatura sale rapidamente a 40°-41° e anche più, il che si verifica abitualmente 1-2 ore dopo la iniezione di vaccino. Contemporaneamente l'infermo ritorna calmo, cessa la cianosi e la dispnea, il polso diventa pieno, aumenta la pressione, il sensorio si fa più sveglio se precedentemente era obnubilato, e le condizioni generali subiscono un notevole miglioramento.

La temperatura permane alta in media 8 ore o più, poi rapidamente cade per crisi in modo che già a 14-24 ore dalla iniezione di vaccino l'infermo è sfebbrato e qualche volta in istato di ipotermia (35°). In linea di massima quanto più brusca è la defervescenza e più bassa la ipotermia, migliori appaiono i risultati della vaccinazione, inquantochè in questi casi basta di solito una sola iniezione per ottenere la guarigione definitiva, quando invece la defervescenza non arriva alla apiressia o la sorpassa di poco, spesso è necessario intervenire con successive vaccinazioni per ottenere la guarigione.

Vi sono casi poi, quelli che successivamente si dimostrano essere i più gravi, nei quali alla introduzione del vaccino per via endovenosa non fa seguito una energica reazione, a volte manca sinanco il brivido e la eleva-

(1) F. RECCHIA: *Variazioni chimiche e fisiche del siero di sangue dei tifosi in rapporto alla reazione vaccinoterapica.* Nota I. *Glicemia - Cloruremia - Colesterinemia.* Policlinico, Sez. Medica, n. 7, 1° luglio 1939.

zione febbrile che segue è scarsa. In questi casi praticamente vengono a mancare i segni dello shock alla prima introduzione di vaccino, ma successivamente, quando l'infermo comincia ad essere meno intossicato, le ulteriori introduzioni di vaccino provocano lo shock che si presenta con gli abituali caratteri, e l'infermo si avvia rapidamente verso la guarigione.

Se queste sono le modificazioni rilevabili al capezzale del tifoso vaccinato, non così è per le modificazioni fisico-chimiche, umorali, istogene e immunitarie, che nell'organismo si compiono; modificazioni che sono state oggetto di studio da parte di numerosi ricercatori allo scopo di chiarire il problema del meccanismo di azione del vaccino.

Le principali ricerche sulla reazione vaccinica sono state eseguite in gran parte sui tifosi vaccinati per via endovenosa mediante i vaccini lisizzati tipo Di Cristina-Caronia.

Nella precedente nota già citata abbiamo riferito le nostre ricerche sul comportamento del glucosio, del cloro, della colesterina nel sangue durante lo shock vaccinico nella infezione tifoidea.

Nel presente veniamo ad esporre i risultati parallelamente ottenuti ricercando le variazioni delle frazioni proteiche.

Su questo argomento non abbiamo trovato nella letteratura studi degni di menzione, se si eccettua qualche osservazione indiretta dello Gerbasi e della Prebil.

Gerbasi studiando la conducibilità elettrica, la tensione superficiale, e l'indice refrattometrico nel siero di sangue di dieci bambini affetti da infezione Eberthiana, e di cinque sani, tutti egualmente sottoposti alla vaccinaziane antitifica per endovena, e con vaccini lisizzati, ha trovato con sufficente costanza che la conducibilità elettrica, dopo un transitorio aumento, diminuisce notevolmente durante l'acme della reazione, mentre la tensione superficiale e l'indice refrattometrico (contenuto di proteici nel siero) davano variazioni per lo più contradittorie.

Dal complesso delle sue ricerche trae la conclusione che non esiste un rapporto determinato fra le modificazioni del contenuto proteico del sangue e l'intensità clinica della reazione vaccinica.

Prebil orientò le sue ricerche verso le variazioni della coagulabilità del sangue e del tasso della fibrina durante lo shock vaccinico.

Prese in esame 8 casi e, sempre usando l'introduzione del vaccino per via endovena, notò che il tempo di coagulazione subiva un ritardo più o meno spiccato, ma costante in tutti i casi.

Per quanto riguarda le variazioni del contenuto di fibrina nel plasma, notò, nella plurità dei casi, una diminuizione progressiva durante tutta la reazione vaccinica. In 2 casi, nei quali ebbe aumento invece che diminuizione, il prelievo era stato diverso dagli altri e cioè: in uno durante l'acme febbrile, e nell'altro prima dell'inizio della reazione, appena un quarto d'ora dopo che era stata praticata l'iniezione.

L'A. cerca di spiegare l'abbassamento della coagulabilità del sangue con il fatto della presenza in circolo di sostanze anticoagulanti, (quali difese organiche alla tempestiva formazione di sostanze coagulanti, la leucocito-piastrinolisi), che si formano quando si introducono proteine per via parenterale (Luzzatto e Carra). Questa antitrombina sarebbe formata, secondo alcuni AA. da nucleo-proteidi di origine epatica.

Per quanto riguarda le modificazioni della fibrinemia, le spiega ricordando come la penetrazione rapida in circolo di antigene specifico procova,

in determinate condizioni, la così detta reazione anafilattica negli organismi in cui esiste uno stato di allergia, caratterizzato da una labilità dell'equilibrio colloidale. Tale reazione anafilattica si può presentare, a seconda dei rapporti quantitativi tra antigeni e anticorpi, con quadri diversi, e cioè, da un minimo di alterazioni umorali svelabili appena con un attento esame praticato al momento opportuno, fino alle manifestazioni più gravi dello shock anafilattico. Nello shock anafilattico si nota un complesso di perturbamenti vasali ed ematici in cui nella prima fase, rapidamente transitoria (crisi emoclasica), si nota ipercoagulabilità piastrino-leucopenia, inversione della forma leucocitaria e abbassamento dell'indice refrattometrico, mentre nella seconda si ha un quadro totalmente opposto.

Secondo la teoria fisico-chimica la penetrazione rapida di antigene specifico nel torrente circolatorio determinerebbe nell'organismo sensibilizzato, in cui i colloidi si trovano in equilibrio instabile, la flocculazione istantanea delle frazioni più labili, sia nel plasma circolante che nei protoplasmi cellulari. Questo processo renderebbe naturalmente il plasma più denso per cui ne risulterebbe una più difficile circolazione nei capillari, con conseguenti disturbi nutritivi, presumibilmente primitivi nei centri nervosi.

Quando questa microprecipitazione (Kopaczewski) è reversibile, oppure, anche essendo irreversibile, è però limitata a piccole porzioni di plasma, si ha restitutio ad integrum, altrimenti, se l'ostruzione dei capillari cerebrali si protrae a lungo, l'esito finale è quello letale.

Questa precipitazione, che interesserebbe le frazioni proteiche più labili e meno disperse (le globuline) darebbe ragione della diminuizione della fibrina riscontrata appunto dalle ricerche della Prebil.

Come si vede sia le osservazioni del Gerbasi che della Prebil sono frammentarie ed assolutamente insufficienti per formarsi una idea esatta del comportarsi delle albumine e proteine del sangue nello stato tifoso e nei vari momenti dello shock vaccinico.

Le nostre indagini vertono specialmente sul comportamento delle albumine e delle varie frazioni proteiche.

Necessaria premessa alle nostre ricerche è la conoscenza delle proprietà chimiche e fisiche delle proteine in genere, e delle proteine del siero di sangue in modo particolare.

Tecnica. — Per le ricerche abbiamo utilizzato infermi ricoverati nella nostra Clinica, in cui la infezione tifoidea era accertata, oltre che clinicamente, anche attraverso emocultura o sieroagglutinazione.

In tutti il vaccino usato, in dosi diverse, è stato il lisizzato, e la via d'introduzione, la endovenosa.

Il controllo dei metodi di laboratorio usati nelle nostre determinazioni micrometriche lo abbiamo ottenuto ricercando e il tasso delle proteine totali e quello delle varie frazioni proteiche (euglobulina, pseudoglobulina I, pseudoglobulina II) e quello dell'azoto incoagulabile in soggetti sicuramente normali e comparando poi risultati ottenuti con quelli riferiti da altri ricercatori (Van Slyke).

La concordanza dei nostri valori normali con quelli ottenuti da altri autori ci ha confortato sulla esattezza del metodo e la perfezione della tecnica, che indubbiamente è assai delicata e quindi facile causa di grossolani errori.

Il sangue, prelevato dalla vena del gomito, veniva raccolto in provette e lasciato sierare a temperatura ambiente.

Sul siero venivano effettuate le ricerche.

Per i controlli abbiamo usato individui sicuramente sani e normali ai quali veniva prelevato il sangue la mattina a digiuno.

Nei casi di studio (infermi affetti da infezione tifoidea) i prelievi di sangue eseguiti durante lo shock vaccinico, sono stati 4 per ogni singolo caso, nei seguenti momenti:

a) prima della iniezione di vaccino;

b) al massimo di intensità della reazione (brivido);

c) all'acme della temperatura;

d) alla defervescenza, e precisamente 24 ore dopo che era stata praticata la iniezione di vaccino.

Solo in pochi casi i prelievi sono stati 3, di cui 2 nel giorno della vaccinazione ed 1 il giorno dopo, e ciò in quei soggetti che alla iniezione di vaccino non hanno risposto con una intensa reazione, essendo mancato il brivido.

I prelievi sono stati eseguiti sempre ad ammalato tenuto rigorosamente digiuno da almeno 8 ore prima che venisse eseguita la vaccinazione, e che restavano in tale stato durante il brivido, quando si eseguiva il 2° prelievo, fino a quando si raggiungeva l'acme febbrile, tempo in cui veniva praticato il 3° prelievo. Immediatamente dopo si alimentava l'infermo.

Per il 4° prelievo, che come si è detto, veniva effettuato il giorno dopo, l'infermo veniva mantenuto digiuno da 8 ore, come per il primo prelievo.

Dopo che il sangue era stato prelevato e raccolto in provette separate, si lasciava sierare alla temperatura ambiente, e si raccoglieva quindi il siero dopo centrifugazione.

Per tutti gli esperimenti è stata adoperata vetreria di Jena, accuratamente pulita e sicuramente neutra al momento dell'uso.

Le pipette oltre ad esser di vetro neutro sono state opportunamente tarate e controllate.

Il metodo analitico adoperato è stato quello indicato da Howe, e che qui riportiamo.

Questo metodo si basa sulla proprietà che hanno il cloruro di calcio e il solfato di sodio di determinare la precipitazione delle frazioni proteiche contenute in liquido organico dal quale le frazioni medesime si separano mediante la filtrazione e si dosano con la determinazione dell'azoto col metodo Kyeldahl.

La quantità delle varie specie di sostanze proteiche esistenti nel plasma o nel siero viene determinato attraverso le differenze riscontrate tra i valori degli azoti contenuti nelle varie specie di sostanze proteiche stesse. A questo scopo è necessario ricercare nel plasma o siero in esame:

1) l'azoto totale (NT);

2) l'azoto incoagulabile (NI);

3) l'azoto presente nel filtrato del liquido in esame dopo la precipitazione delle varie frazioni proteiche col cloruro di calcio o col solfato d'ammonio.

Ottenuti i suddetti valori, si potrà facilmente calcolare da questi:

a) la quantità delle proteine totali dalla differenza riscontrata tra l'azoto totale (NT) e l'azoto incoagulabile (NI);

b) la quantità del fibrinogeno dalla differenza tra la quantità dell'azoto totale e la quantità dell'azoto dopo la precipitazione col cloruro di calcio;

c) la quantità delle albumine dalla differenza riscontrata tra l'N presente nel filtrato, dopo la precipitazione di tutte le frazioni globuliniche, e l'NI;

d) la quantità delle globuline dalla differenza tra le proteine totali e le albumine.

L'uso di soluzioni di solfato di sodio a varie concentrazioni rende anche possibile di ricercare con questo metodo l'N appartenente alle varie frazioni globuliniche, (euglobuline, pseudoglobuline I, e pseudoglobuline II), le quali, come è noto, precipitano con concentrazioni diverse di questo sale.

Così l'aggiunta (1+30) ad un siero di solfato di sodio al 14% determina la precipitazione delle sole euglobuline, mentre quella di solfato di sodio al 18% determina la precipitazione delle euglobuline e delle pseudoglobuline I, ed infine quella dello stesso sale al 22,2 % fa precipitare oltre le suddette frazioni globuliniche, anche le pseudoglobuline II, cioè tutte quante le globuline presenti nel siero di esame.

Se invece di siero, trattasi di plasma, l'aggiunta di solfato di sodio in qualsiasi delle concentrazioni suddette determina anche la precipitazione del fibrinogeno. In questo caso l'uso del cloruro di calcio, che determina la precipitazione del solo fibrinogeno (cc. 0,5 plasma + cc. 14 di soluz. fisiologica + cc. 1 di soluz. di cloruro di calcio al 2,5%), renderà anche possibile con questo metodo la ricerca quantitativa di questa frazione proteica.

Le soluzioni occorrenti per l'esecuzione del metodo sono le seguenti:

1) Soluzioni di solfato di sodio anidro al 14%, al 18% e al 22,2%. Per ottenere il completo discioglimento di questo sale è indispensabile (specie per le soluzioni più concentrate) eseguire le soluzioni a caldo ed agitare a lungo. Queste vanno infine filtrate e conservate in termostato a 37° per evitare precipitazioni.

2) Soluzione di cloruro di calcio al 2,5 %;
3) Soluzione di cloruro di sodio al 0,8 %;
4) Soluzione di acido tricloroacetico al 5 %.

Per il prelevamento del sangue non occorre nessuno speciale accorgimento. L'individuo deve essere a digiuno da circa 8 ore e si deve praticare la minore stasi possibile. Siringhe, aghi e provette debbono essere perfettamente asciutti. Se si vorrà eseguire la ricerca quantitativa del fibrinogeno si dovranno mettere tracce minime di irudina nella provetta nella quale dovrà essere raccolto il sangue, per impedirne la coagulazione e permettere di separare subito dopo, mediante la centrifugazione, il plasma dagli elementi morfologici.

Per l'esecuzione pratica del metodo si preparino 6 piccoli matracci ben lavati e perfettamente asciutti nei quali va posto un piccolo cristallo di timolo. Inoltre in ciascuno di detti matracci vanno posti i liquidi seguenti:

matraccio 1°: cc. 0,5 di plasma o siero + cc. 15 di soluz. di cloruro sodico all'8 ‰
matraccio 2°: cc. 0,5 di plasma + cc. 14 di soluz. di cloruro sodico all'8 ‰ + cc. 1 di soluz. di cloruro calcico al 2,5 %;
matraccio 3°: cc. 0,5 di plasma o siero + cc. 15 di soluz. di solfato sodico al 14 %;
matraccio 4°: cc. 0,5 di plasma o siero + cc. 15 di soluz. di solfato sodico al 18 %;
matraccio 5°: cc. 0,5 di plasma o siero + cc. 15 di soluz. di solfato sodico al 22,2 %;
matraccio 6°: cc. 0,5 di plasma o siero + cc. 15 di acido tricloro-acetico al 5 %.

I matracci vanno chiusi con tappo di sughero o di gomma, agitati e quindi posti in termostato a 37°, dove devono rimanere 3 ore affinchè possa avvenire la completa precipitazione del fibrinogeno e delle varie frazioni globuliniche negli ultimi 4, mentre i primi 2 vi vengono tenuti solo per porli nelle stesse condizioni degli altri.

Trascorse 3 ore in termostato, il contenuto di ciascun matraccio deve essere sottoposto almeno 2 volte alla filtrazione, affinchè il filtrato di ognuno di questi sia limpido. Occorre usare filtri speciali per bario, noi abbiamo usato filtri Carl Schleicher e Schüll n. 589³.

La filtrazione, che richiede (specie per il matraccio 5° e 6°) diversi minuti di tempo, va eseguita in termostato a 37°.

Su cc. 5 di filtrato di ciascun matraccio si dosa, in seguito, l'N. con il metodo Kjeldahl.

Nel matraccio 1° si dosa l'NT, poichè in esso non è stata provocata la precipitazione di nessuna frazione proteica.

Nel matraccio 6°, nel quale è stata provocata la precipitazione di tutte le sostanze proteiche, si dosa l'NI.

Sottraendo il valore dell'NI da quello dell'NT si ha l'N contenuto nelle proteine totali presenti nel liquido esaminato.

Nel matraccio 2° si ottiene l'NT meno quello appartenente al fibrinogeno che è stato precipitato col cloruro di calcio. Sottraendo l'N presente in questo filtrato, dopo detrazione dell'NI, da quello delle proteine totali si avrà la quantità di N contenuta nel fibrinogeno presente nel plasma esaminato. Sottraendo dall'N totale, l'N dopo precipitazione del fibrinogeno si può ottenere egualmente il fibrinogeno.

Nel matraccio 3° si avrà l'NT meno quello contenuto nel fibrinogeno e nella euglobina precipitati col solfato di sodio al 14 %. Sottraendo l'N presente in questo filtrato da quello totale (NT), oppure sottraendo l'N di questo filtrato, dopo detrazione dell'NI, da quello delle proteine totali, si avrà la quantità di N contenuta nel fibrinogeno e nella euglobina; essendo già nota la quantità di N contenuta nel fibrinogeno, l'N della euglobulina sarà facilmente calcolabile dalla differenza. Si potrà dedurre anche semplicemente dalla differenza tra l'N del matraccio 2° e 3°.

Nel matraccio 4° si avrà l'NT meno quello contenuto nel fibrinogeno, nell'euglobulina e nella pseudogloulina 1°, frazione proteica che si è fatta precipitare col solfato sodico al 18 %. Sottraendo l'N presente in questo filtrato, dopo detrazione dell'NI, da quello delle proteine totali, oppure l'N di questo filtrato dall'N totale, si avrà l'N contenuto nelle suddette frazioni proteiche precipitate. Essendo di queste già nota la quantità di N contenuta nel fibrinogeno e nelle euglobine, una semplice sottrazione permetterà di calcolare quello contenuto nella pseudoglobulina 1°. Si potrà dedurre anche semplicemente tra l'N del matraccio 3° e 4°.

Nel matraccio 5° si avrà l'NT meno quello appartenente al fibrinogeno ed a tutte quante le frazioni globuliniche, poichè con il solfato di sodio al 22,2 % in queste proporzioni sono precipitate anche quelle più resistenti, cioè le pseudoglobuline II°. Sottraendo l'N presente in questo filtrato, dopo detrazione dell'NI da quello delle proteine totali,

oppure l'N di questo filtrato dall'N totale si avrà la quantità di N contenuta nel fibrinogeno ed in tutte le frazioni globuliniche delle quali, essendo già noto quello contenuto nel fibrinogeno, nelle euglobine e nelle pseudoglobuline I, sarà facilmente calcolabile dalla differenza quello contenuto nelle pseudoglobuline II. Si potrà dedurre anche semplicemente dalla differenza tra l'N. del matraccio 4° e 5°.

Sottraendo dal valore dell'N contenuto in questo filtrato quello dell'NI si avrà il valore dell'N contenuto nelle albumine propriamente dette del liquido esaminato.

Per passare dalla quantità di soluzione 0,01 n fissato alla quantità, espressa in grammi, delle varie sostanze proteiche corrispondenti, sarà sufficiente moltiplicare per il peso atomico dell'N (14), tenere conto delle diluizioni eseguite e moltiplicare per il solito coefficiente 6,25 per cui si moltiplicano i valori dell'N trovato per ottenere la quantità corrispondente di proteina (non abbiamo creduto opportuno di applicare altri coefficienti o coefficienti diversi per le albumine e per le globuline). Nei riguardi delle diluizioni occorre tener presente che il dosaggio dell'N viene praticato su cc. 5 di un liquido che è costituito da cc. 0,5 di siero in esame e cc. 15 di soluz. saline varie; ciò corrisponde ad una diluizione del siero 1 + 30 (cioè cc. 1 portato a cc. 31).

La titolazione dell'N viene ad essere eseguita su 5/31 di cc. 1. Quindi il valore dell'N trovato va moltiplicato per 31, il prodotto va poi diviso per 5 ed infine, per avere il valore della sostanza proteica corrispondente il quoziente va moltiplicato per il coefficiente 6,25.

$$\text{mgr. di sostanze proteiche in cc. 100 di liquido} = \frac{\text{cc. di } 0{,}01\text{n} \times 31 \times 6{,}25}{5}$$

Nota. — Nella determinazione delle varie frazioni proteiche, in cui ci siamo serviti del micrometodo del Kjeldahl, abbimo preferito per i dosaggi alle soluzioni titolte di Na OH e HCL N/100 in cui male si apprezza il viraggio di colore dell'indicatore, quello iodimetrico mediante soluzioni N/100, che, anche se più difficoltoso, presenta il vantaggio di dare un viraggio più netto e quindi una maggior sicurezza della esattezza dei risultati.

CASISTICA

Caso I. — S. G., a. 18, entra in Clinica il 22 luglio 1938 in 12ª giornata di malattia. Condizioni generali buone. Milza 2 cm. dall'arco, margine arrotondato, consistenza aumentata. Emocultura: negativa. Sierodiagnosi: positiva 1 : 50 per tifo; 1 : 200 per parat. B.; negativa per parat. A e brucellosi.

Vaccinata in 13ª giornata per endovena (0,30). Defervescenza per crisi in 14ª giornata. Esce guarita in 24ª, dopo apiressia di 10 giorni.

Prelievi	N. I.	Pr. T.	Alb.	Glob.	A/G	Eugl.	Pseud. I	Pseud. II
Ante-vacc.	15.82	6.92	4.40	2.52	1.74	1.27	0.28	0.96
Brivido	8.68	7.09	4.20	2.89	1.49	0.40	1.70	0.79
Acme	21.84	6.62	3.47	3.14	1.10	0.67	1.56	0.92
Defervesc.	8.54	5.21	3.09	2.12	1.45	0.05	1.48	0.59
Convalesc.	8.68	7.16	3.91	3.25	1.22	0.96	1.74	0.54

Caso II. — C. U., a. 24, entrato in Clinica il 22 luglio 1938, in 4ª giornata di malattia. Condizioni generali buone, sensorio integro. Milza 1 cm. dall'arco, molle, indolente. Emocultura: positiva per il bacillo di Eberth.

Sierodiagnosi: positiva per tifo 1/100; negativa per parat. A e B; brucellosi.

Vaccinato in 5ª giornata per endovena (0.50). Defervescenza per crisi in 6ª giornata. Esce guarito in 16ª giornata, dopo apiressia di 10 giorni.

Prelievi	N. I.	Pr. T.	Alb.	Glob.	A/G	Eugl.	Pseud. I	Pseud. II
Ante-vacc.	15.68	6.03	3.59	3.43	1.05	1.13	0.84	0.96
Brivido	13.72	7.66	3.52	4.13	0.85	1.35	2.04	0.74
Acme	23.48	6.31	2.07	4.24	0.49	0.81	1.89	1.54
Defervesc.	17.40	6.58	2.22	4.36	0.51	0.99	2.69	0.68
Convalesc.	8.82	6.41	3.84	2.57	1.49	0.45	1.13	0.99

Caso III. — B. Q., a. 24, entrato in Clinica il 27 agosto 1938 in 19ª giornata di malattia. Condizioni generali discrete. Sull'addome modica eruzione di roseole. Milza palpabile all'arco.

Sierodiagnosi: negativa per tifo, parat. A, brucellosi; positiva per il parat. B. 1:200.

Vaccinato in 21ª giornata per via endovenosa (0,50). Defervescenza per crisi in 22ª giornata. Esce guarito.

Prelievi	N. I.	Pr. T.	Alb.	Glob.	A/G	Eugl.	Pseud. I	Pseud. II
Ante-vacc.	7.42	5.93	3.19	2.74	1.16	0.29	1.05	1.39
Brivido	7.00	7.06	4.01	3.05	1.31	0.49	1.53	1.03
Acme	8.54	5.49	3.02	2.47	1.23	0.29	1.18	1.00
Defervesc.	6.72	5.67	3.22	2.44	1.32	0.15	1.35	0.95

Caso IV. — M. V., a. 17, entrato in Clinica il 20 agosto 1938 in 14ª giornata di malattia. Condizioni generali discrete. Milza un dito dall'arco.

Sierodiagnosi: positiva per tifo 1/200; negativa per parat. A. e B., brucellosi.

Vaccinato in 17ª giornata di malattia per via endovenosa (0,30). Defervescenza per crisi in 18ª giornata. Esce guarito in 25ª giornata.

Prelievi	N. I.	Pr. T.	Alb.	Glob.	A/G	Eugl.	Pseud. I	Pseud. II
Ante-vacc.	14.50	6.04	3.30	2.74	1.20	0.32	1.00	1.42
Brivido	10.22	7.42	3.01	3.41	1.18	0.59	1.84	1.08
Acme	15.30	6.28	3.72	2.56	1.45	0.30	1.26	1.00
Defervesc.	10.60	6.50	3.94	2.56	1.54	0.22	1.40	0.94
Convalesc.	5.18	6.35	3.84	2.51	1.33	0.23	1.69	0.59

Caso V. — R. C., a. 19, entrato in Clinica il 27 aprile 1938 in 15ª giornata di malattia. Condizioni generali buone. Milza un dito dall'arco.

Sierodiagnosi: positiva per tifo 1:100; negativa per parat. A e B, brucellosi.

Vaccinato in 17ª giornata di malattia per via endovenosa (0,50). Defervescenza per crisi in 18ª giornata. Esce guarito.

Prelievi	N. I.	Pr. T.	Alb.	Glob.	A/G	Eugl.	Pseud. I	Pseud. II
Ante-vacc.	14.80	6.40	4.01	2.39	1.68	1.25	0.24	0.90
Brivido	9.38	6.60	3.80	2.80	1.35	0.60	1.40	0.70
Acme	20.10	6.08	3.08	3.10	0.99	0.66	1.44	0.90
Defervesc.	10.12	5.24	2.70	2.54	1.06	0.25	1.50	0.79

Caso VI. — R. A., a. 30, entrato in Clinica il 20 aprile in 10ª giornata di malattia. Condizioni generali discrete, lieve stato soporoso. Modico tumore di milza molle. Roseola addominale.

Sierodiagnosi: negativa per tifo, parat. A, brucellosi; positiva per parat. B 1:200.

Vaccinato in 14ª giornata di malattia per via endovenosa (0.50). Defervescenza in 15ª giornata. Esce guarito.

Prelievi	N. I.	Pr. T.	Alb.	Glob.	A/G	Eugl.	Pseud. I	Pseud. II
Ante-vacc.	7.80	6.00	3.26	2.74	1.19	0.30	1.04	1.40
Brivido	7.20	7.04	3.68	3.36	1.09	0.48	1.83	1.05
Acme	8.90	5.50	3.04	2.46	1.23	0.32	1.16	0.98
Defervesc.	7.30	5.72	3.26	2.44	1.33	0.22	1.32	0.90

Caso VII. — R. S., a. 20, entrato in Clinica il 7 agosto 1938, in 12ª giornata di malattia. Sensorio depresso, milza all'arco molle.

Sierodiagnosi: negativa per tifo, parat. A. brucellosi; positica per parat. B 1:200.

Prima vaccinazione, in 13ª giornata di malattia per via endovenosa (0.30); seconda vaccinazione in 18ª giornata (cc. 1,00 intramuscolare). Defervescenza per lisi in 26ª giornata. Esce guarito in 35ª giornata dopo un periodo di nove giorni di apiressia. Le indagini sono state eseguite durante la prima vaccinazione.

Prelievi	N. I.	Pr. T.	Alb.	Glob.	A/G	Eugl.	Pseud. I	Pseud. II
Ante-vacc.	16.10	6.00	2.67	3.33	0.80	1.13	0.40	1.80
Brivido	—	—	—	—	—	—	—	—
Acme	12.20	6.40	3.54	2.86	1.24	0.74	1.42	0.70
Remissione	14.80	6.18	3.04	3.14	0.97	1.20	0.92	1.02
Convalesc.	9.10	7.00	3.22	3.77	0.85	1.48	1.92	0.37

CASO VIII. — D. C. A., a. 19, entrato in Clinica il 7 agosto 1938, in 8ª giornata di malattia. Sensorio obnubilato, aspetto soporoso. Addome diffusamente dolente, milza un cm. dall'arco. In 12ª giornata trasfusione di 200 cc. di sangue di convalescente; egualmente in 15ª giornata. Successivamente broncopolmonite. Morte.

Sierodiagnosi: positiva 1:25 per tifo; negativa per parat. A e B, brucellosi.

Vaccinato in 15ª giornata di malattia per via endovenosa (0.30). Alla reazione vaccinica segue remittenza notevole e poi ripresa della febbre. Decesso in 18ª giornata di malattia.

Alla dissezione, oltre le lesioni caratteristiche del tifo, corrispondenti al periodo della malattia, sono state riscontrate: aderenze pleuriche fibrose bilaterali, broncopolmonite confluente estesa a quasi tutto il lobo superiore D. e ad una parte del lobo inferiore S.

Prelievi	N. I.	Pr. T.	Alb.	Glob.	A/G	Eugl.	Pseud. I	Pseud. II
Ante-vacc.	11.90	6.79	3.99	2.80	1.43	0.28	1.72	0.80
Brivido	—	—	—	—	—	—	—	—
Acme	11.90	7.20	3.29	3.99	0.83	0.56	1.90	1.53
Remissione	12.46	6.48	3.02	3.46	0.88	0.55	1.56	1.35

CASO IX. — L. T., a. 15, entrato in Clinica il 17 agosto 1938, in 8ª giornata di malattia. Condizioni generali gravi, sensorio obnubilato, delirio frequente, agitazione continua. Addome tumido, meteorico; milza un dito dall'arco.

Emocultura: positiva per il B. di Eberth.

Sierodiagnosi: positiva per tifo 1:200; negativa per parat. A e B, brucellosi.

Vaccinato in 9ª giornata di malattia per via endovenosa (0,30). Alla reazione vaccinica segue remittenza e poi ripresa dello stato febbrile, senza modificazioni dello stato generale. Decesso in 11ª giornata di malattia.

Alla dissezione è stato riscontrato: rigonfiamento torbido del miocardio. Focolai di bronc. polm. ipostatica nei due polmoni. Tumore molle di milza. Rigonf. torbido ed edema del fegato. Rigonf. torbido con stasi terminale dei reni. Rigonf. midollare delle placche di Peyer dell'ultima porzione dell'int. tenue. Iperplasia e congestione delle linfog. mesenteriche.

Prelievi	N. I.	Pr. T.	Alb.	Glob.	A/G	Eugl.	Pseud. I	Pseud. II
Ante-vacc.	11.92	5.75	3.83	1.92	1.95	0.41	1.06	0.45
Brivido	—	—	—	—	—	—	—	—
Acme	10.92	6.69	3.07	3.62	0.83	0.90	1.40	1.31
Remissione	13.16	6.59	3.26	3.33	0.98	0.79	1.81	0.73

CASO X. — C. C., a. 28, entra in Clinica il 31 luglio in 9ª giornata di malattia. Condiz. gener. discrete, sensorio integro. Milza un cm. dall'arco di consistenza aumentata.

Sierodiagnosi: positiva 1:50 per tifo; negativa per parat. A e B, brucellosi.

Vaccinata, prima vaccinazione in 14ª giornata di malattia (0,30) per endovena; rivaccinata in 16ª giornata (0,30) per endovena. Effettuati i prelievi di sangue durante la seconda vaccinazione. Defervescenza per crisi in 17ª giornata. Guarigione.

Prelievi	N. I.	Pr. T.	Alb.	Glob.	A/G	Eugl.	Pseud. I	Pseud. II
Ante-vacc.	13.58	5.65	3.11	2.54	1.22	0.64	0.68	1.22
Brivido	15.96	6.16	3.74	2.41	1.55	0.32	1.12	0.96
Acme	9.52	5.83	3.26	2.57	1.27	0.48	1.12	0.97
Defervesc.	14.14	5.64	3.35	2.29	1.47	0.27	1.20	0.81

CASO XI. — B. G., a. 32, entrato in Clinica il 15 agosto 1938, in 10ª giornata di malattia. Condizioni generali discrete, sensorio integro. Lingua arida, addome trattabile, milza un cm. dall'arco.

Sierodiagnosi: negativa per tifo, parat. A e brucellosi; positiva per parat. B 1:200.

Vaccinato tre volte: il giorno 16 (11ª giornata di malattia 0,30 endovena); il giorno 18 (13ª giornata di malattia 0,40 endovena): il giorno 22 (17ª giornata di malattia 0,50 endovena). Sfebbrato il 23 agosto per crisi. I prelievi sono stati eseguiti durante la seconda vaccinazione. L'ultimo prelievo fu eseguito dopo 8 giorni di apiressia.

Prelievi	N. I.	Pr. T.	Alb.	Glob.	A/G	Eugl.	Pseud. I	Pseud. II
Ante-vacc.	14.00	6.04	3.36	2.68	1.25	0.76	0.70	1.22
Brivido	16.02	6.22	3.65	2.57	1.42	0.41	1.16	1.00
Acme	8.94	6.10	3.49	2.61	1.33	0.52	1.09	1.00
Remissione	13.04	6.00	3.52	2.48	1.42	0.32	1.32	0.84
Convalesc.	7.84	6.62	3.63	2.99	1.21	0.67	1.38	0.94

Caso XII. — R. R., a. 24, entra in Clinica il 7 agosto 1938; in 10ª giornata di malattia. Condizioni generali discrete, sensorio integro, lingua patinosa e arida, addome diffusamente dolente specie in corrispondenza della regione appendicolare, milza palpabile all'arco.

Sierodiagnosi: negativa per tifo, parat. A, brucellosi; positiva per parat. B 1:200.

Vaccinata quattro volte, sempre per via endovenosa, il giorno 11 agosto (14ª giornata di malattia 0,30), il giorno 16 agosto (19ª giornata di malattia 0,50), il giorno 20 agosto (23ª giornata di malattia 0,50), il giorno 24 agosto (27ª giornata di malattia 0,60).

Sfebbrata il giorno 25 agosto per crisi. I prelievi sono stati eseguiti durante la seconda vaccinazione. L'ultimo fu eseguito in convalescenza quando l'inferma già da sei giorni era apirettica.

Prelievi	N. I.	Pr. T.	Alb.	Glob.	A/G	Eugl.	Pseud. I	Pseud. II
Ante-vacc.	9.30	5.78	2.36	3.42	0.69	0.12	0.90	2.40
Brivido	9.00	5.80	3.27	2.53	1.29	0.51	1.12	0.90
Acme	10.14	6.04	3.08	2.96	1.04	0.40	1.60	0.96
Remissione	9.80	5.60	3.17	2.43	1.30	0.60	1.38	0.45
Convalesc.	7.98	8.11	4.28	3.83	1.12	0.80	2.05	0.98

Caso XIII. — I. A., a. 36, entra in Clinica il 2 agosto 1938, in 9ª giornata di malattia. Condizioni generali buone, aspetto stuporoso. Roseole addominali, milza a un dito dall'arco, molle. Il giorno 13 agosto dolore urente alla minzione con pollachiuria e nicturia (cistite).

Emocultura: positiva per il b. di Eberth.

Sierodiagnosi: positiva 1:200 per tifo; negativa per parat. A e B, brucellosi.

Vaccinata la prima volta in 10ª giornata (0,30 endov.), la seconda volta in 13ª giornata (0,40 endov.), la terza volta in 15ª giornata (0,50 endov.), la quarta volta in 18ª giornata (0,60 endov.), la quinta volta in 26ª giornata (0,60 endov.). Defervescenza per crisi in 27ª giornata. Guarigione. I prelievi sono stati eseguiti durante la seconda vaccinazione.

Prelievi	N. I.	Pr. T.	Alb.	Glob.	A/G	Eugl	Pseud. I	Pseud. II
Ante-vacc.	16.10	5.98	2.71	3.27	0.83	1.11	0.36	1.79
Brivido	—	—	—	—	—	—	—	—
Acme	12.10	6.41	3.54	2.87	1.23	0.76	1.41	0.70
Remissione	14.70	6.17	3.02	3.15	0.95	1.23	0.92	1.00

Caso XIV. — M. A., a. 15, entrata in Clinica il 15 agosto 1938, in 11ª giornata di malattia. Condizioni generali discrete. Roseole. Milza un cm. dall'arco, molle. Sierodiagnosi: positiva 1:100 per tifo; negativa per paratifo A e B, brucellosi.

Vaccinata la prima volta in 12ª giornata di malattia (0,30 endov.), la seconda volta in 14ª giornata (0,40 endov.), la terza volta in 16ª giornata (0,40 endov.), la quarta volta in 18ª giornata (0,40 endov.), la quinta volta in 22ª giornata (0,30 endov.). Defervescenza definitiva per lisi in 24ª giornata. Guarigione. I prelievi sono stati eseguiti durante la seconda vaccinazione.

Prelievi	N. I.	Pr. T.	Alb.	Glob.	A/G	Eugl.	Pseud. I	Pseud. II
Ante-vacc.	11.36	5.68	2.39	3.29	0.75	0.11	0.83	2.36
Brivido	9.80	5.64	3.26	2.38	1.36	0.49	1.07	0.87
Acme	11.34	5.85	3.03	2.82	1.07	0.31	1.57	0.94
Remissione	14.00	5.36	2.96	2.39	1.23	0.57	1.38	0.44

Caso XV. — C. F., a. 17, entrato in Clinica il 15 luglio 1938 in 8ª giornata di malattia. Condizioni generali discrete, sensorio depresso, lingua patinosa, addome trattabile, milza nei limiti.

Emocultura positiva per il bacillo di Eberth.

Sierodiagnosi: positiva 1:100 per tifo; 1:200 per parat. B; negativa per parat. A e brucellosi.

Vaccinato la prima volta in 11ª giornata di malattia (0,30 endov.), la seconda volta in 14ª giornata (0,40 endov.), la terza volta in 16ª giornata (0,50 endov.), la quarta volta in 19ª giornata (0,50 endov.), la quinta volta in 21ª giornata (0,60 endov.), la sesta volta in 23ª giornata (0,60 endov.), la settima volta in 26ª giornata (1 cc. intramuscolare), l'ottava volta in 29ª giornata (1 cc. endov.), la nona volta in 32ª giornata (1,50 intramuscolare). In questo infermo già affetto di T.B.C. il decorso del tifo fu complicato da bronco-polmonite sinistra e si ebbe improvvisamente durante la convalescenza (39° g. di malattia) pneumotorace spontaneo sempre a sinistra con esito in guarigione.

Prima vaccinazione (14ª giornata).

Prelievi	N. I.	Pr. T.	Alb.	Glob.	A/G	Eugl.	Pseud. I	Pseud. II
Ante-vacc.	12.94	5.67	3.22	2.45	1.71	0.36	1.54	0.55
Brivido	—	—	—	—	—	—	—	—
Acme	21.70	5.34	3.77	2.07	1.58	0.69	1.00	0.38
Remissione	18.90	5.32	2.78	2.54	1.17	0.35	1.45	0.74

Seconda vaccinazione (23ª giornata).

Prelievi	N. I.	Pr. T.	Alb.	Glob.	A/G	Eugl.	Pseud. I	Pseud. II
Ante-vacc.	14.84	5.51	1.23	4.27	0.29	3.38	0.89	0.00
Brivido	9.10	5.52	3.04	2.48	1.27	1.08	1.36	0.04
Acme	7.84	5.54	1.85	4.49	0.23	0.08	4.12	0.29
Remissione	8.96	5.50	1.84	3.66	0.50	0.34	2.82	0.50

Considerazioni.

Lo studio delle variazioni proteiche durante lo shock vaccinico riguarda complessivamente 15 soggetti; in uno di essi, che pareva particolarmente resistente al vaccino, le ricerche sono state eseguite più volte.

Di 15 infermi presi in esame nelle nostre ricerche, un gruppo, costituito dai primi 9 casi, riguarda soggetti in cui lo studio delle varie frazioni proteiche è stato fatto durante lo shock che ha seguito la prima introduzione di vaccino: un secondo gruppo, costituito da sei casi, riguarda soggetti in cui l'analisi delle frazioni proteiche è stata eseguita durante la reazione che ha tenuto dietro alla introduzione del secondo vaccino.

Il caso n. 15 che appare studiato in 2ª e 6ª vaccinazione, e che sembrava particolarmente resistente alla vaccinoterapia, si è dimostrato poi essere affetto da una forma di t.b.c. polmonare, fino a quel momento clinicamente muta, come risulta dalla casistica.

Del primo gruppo i primi 6 sono guariti in seguito ad una sola iniezione di vaccino. I casi 8 e 9 hanno avuto esito letale (il n. 8 per complicante affezione bronco-pneumonica acuta, il n. 9 per la infezione eberthiana). Il caso n. 7 al quale, date le gravissime condizioni in cui si trovava (enterorragia), non ritenemmo opportuno ripetere la vaccinoterapia per endovena, guarì dopo una seconda iniezione di vaccino somministrato per via intramuscolare.

Del secondo gruppo, il caso n. 10 è guarito alla seconda iniezione di vaccino, il n. 11 alla terza; i casi 12 e 13 alla quarta, il caso 14 alla quinta, il caso 15 è quello in cui sono state praticate nove vaccinazioni in quanto che la persistenza della febbre elevata e la mancanza di ogni altro qualsiasi sintomo ci aveva indotto a credere trattarsi di un caso particolarmente resistente

Nome e Cognome	Giornata di malattia	Vacc.	N. I.	PrT	Alb.	GD	A/G	Eu.	PsI°	PsII°
1. S. Giuseppina.	XIIIª	Iª A.-V.	15,82	6,92	4,40	2,52	1,74	1,27	0,28	0,96
		B.	8,68	7,09	4,20	2,89	1,49	0,40	1,70	079
		A.	21,84	6,62	3,47	3,14	1,10	0,67	1,56	0,92
		D.	8,54	5,21	3,09	2,12	1,45	0,05	1,48	0,59
	XXIVª	C.	8,68	7,16	3,91	3,25	1,22	0,96	1,74	0,54
2. C. Ugo	Vª	Iª A.-V.	15,68	6,03	3,59	3,43	1,05	1,13	0,84	0,96
		B.	13,72	7,66	3,52	4,13	0,85	1,35	2,04	0,74
		A.	23,48	6,31	2,07	4,24	0,49	0,81	1,89	1,54
		D.	17,40	6,58	2,22	4,36	0,51	0,99	2,69	0,68
	XVIª	C.	8,82	6,41	3,84	2,57	1,49	0,45	1,13	0,99
3. P. Guerino	XIXª	Iª A.-V.	7,42	5,93	3,19	2,74	1,16	0,29	1,05	1 39
		B.	7,00	7,06	4,01	3,05	1,31	0,49	1,53	103
		A.	8,54	5,49	3,02	2,47	1,23	0,29	1,18	1,00
		D.	6,72	5,67	3,22	2,44	1,32	0,15	1,35	0‘95
4. M. Virgilio	XVIIª	Iª A.-V.	14,50	6,04	3,30	2,74	1,20	0,32	1,00	1,42
		B.	10,22	7,42	3,01	3,41	1,18	0,59	1,84	1,08
		A.	15,30	6,28	3,72	2,56	1,45	0,30	1,26	1,00
		D.	10,60	6,50	3,94	2,56	1,54	0,22	1,40	0,94
	XXVª	C.	5,18	6,35	3,84	2,51	1,33	0,23	1,69	059
5. R. Carlo	XVIIª	Iª A.-V.	14,80	6,40	4,01	2,39	1,68	1,25	0,24	0,90
		B.	9,38	6,60	3,80	2,60	1,35	0,60	1,40	0,70
		A.	20,10	6,08	3,08	3,10	0,99	0,66	1,44	0,90
		D.	10,12	5,24	2,70	2,54	1,06	0,25	1,50	0,79
6. R. Adornito	XIIIª	Iª A.-V.	7,80	6,00	3,26	2,74	1,19	0,30	1,04	1,40
		B.	7,20	7,04	3,68	3,36	1,09	0,48	1,83	1,05
		A.	8,90	5,50	3,04	2,46	1‘23	0,32	1,16	0,98
		D.	7,30	5,72	3,26	2,44	1,33	0,22	1,32	0,90

Nome e Cognome	Giornata di malattia	Vacc.	N. I.	PrT	Alb.	GL	A/G	Eu.	PsI°	PsII°
7. R. Sante	XIII[a]	I[a] A.-V.	16,10	6,00	2,67	3,33	0,80	1,13	0,40	1,80
		B.	—	—	—	—	—	—	—	—
		A.	12,20	6,40	3,54	2,86	1,24	0,74	1,42	0,70
		R.	14,80	6,18	3,04	3,14	0,97	1,20	0,92	1,02
	XXXV[a]	C.	9,10	7,00	3,22	3,77	0,85	1,48	1,92	0,37
8. D. C. Quintilio	X[a]	I[a] A.-V.	11,90	6,79	3,99	2,80	1,43	0,28	1,72	0,80
		B.	—	—	—	—	—	—	—	—
		A.	11,90	7,20	3,29	3,99	0,83	0,56	1,90	1,53
		R.	12,46	6,48	3,02	3,46	0,88	0,55	1,56	1,35
9. L. Teodato	IX[a]	I[a] A.-V.	11,92	5,75	3,83	1,92	1,95	0,41	1,06	0,45
		B.	—	—	—	—	—	—	—	—
		A.	10,92	6,69	3,07	3,62	0,85	0,90	1,40	1,31
		R.	13,16	6,59	3,26	3,33	0,98	0,79	1,81	0,73
10. C. Caterina	XVI[a]	II[a] A.-V.	13,58	5,65	3,11	2,54	1,22	0,64	0,68	1,22
		B.	15,96	6,16	3,74	2,41	1,55	0,32	1,12	0,96
		A.	9,52	5,83	3,26	2,57	1,27	0,48	1,12	0,97
		D.	14,14	5,64	3,35	2,29	1,47	0,27	1,20	0,81
11. B. Gradasso	XIII[a]	II[a] A.-V.	14,00	6,01	3,36	2,68	1,25	0,76	0,70	1,22
		B.	16,02	6,22	3,65	2,57	1,42	0,41	1,16	1,00
		A.	8,94	6,10	3,49	2,61	1,33	0,52	1,09	1,00
		R.	13,04	6,00	3,52	2,48	1,42	0,32	1,32	0,84
	XXV[a]	C.	7,84	6,62	3,63	2,99	1,21	0,67	1,38	0,94
12. R. Rosa	XIX[a]	II[a] A.-V.	9,30	5,78	2,36	3,42	0,69	0,12	0,90	2,40
		B.	9,00	5,80	3,27	2,53	1,29	0,51	1,12	0,90
		A.	10,14	6,04	3,08	2,96	1,04	0,40	1,60	0,96
		R.	9,80	5,60	3,17	2,43	1,30	0,60	1,38	0,45
	XXXIII[a]	C.	7,98	8,11	4,28	3,83	1,12	0,80	2,05	0,98

Nome e Cognome	Giornata di malattia	Vaec.	N. 1.	PrT	Alb.	GL	$\frac{A}{G}$	Eu.	PsI°	PsII°
13. I. Ameriga	XIII^a	II^a A.-V.	16,10	5,98	2,71	3,27	0,83	1,11	0,36	1,79
		B.	—	—	—	—	—	—	—	—
		A.	12,10	6,41	3,54	2,87	1,23	0,76	1,41	0,70
		R.	14,70	6,17	3,02	3,15	0,95	1,23	0,92	1,00
14. M. Angela	XIV^a	II^a A.-V.	11,36	5,68	2,39	3,29	0,75	0,11	0,83	2,36
		B.	9,80	5,64	3,26	2,38	1,36	0,49	1,07	0,87
		A.	11,34	5,85	3,03	2,82	1,07	0,31	1,57	0,94
		R.	14,00	5,36	2,96	2,39	1,23	0,57	1,38	0,44
15. C. Ferdinando	XIV^a	II^a A.-V.	12,94	5,67	3,22	2,45	1,71	0,36	1,54	0,55
		B.	—	—	—	—	—	—	—	—
		A.	21,70	5,34	3,77	2,07	1,58	0,69	1,00	0,38
		R.	18,90	5,32	2,78	2,54	1,17	0,35	1,45	0,74
15-*b* C. Ferdinando	XXIII^a	VI^a A.-V.	14,84	5,51	1,23	4,27	0,29	3,38	0,89	0,00
		B.	9,10	5,52	3,04	2,48	1,27	1,08	1,36	0,04
		A.	7,84	5.54	1,85	4,49	0,23	0,08	4,12	0,29
		R.	8,96	5,50	1,84	3,66	0,50	0,34	2,82	0,50
CASI NORMALI										
A) F. Danilo			10,92	7,64	4,85	2,79	1,74	0,55	1,86	0,38
			10,80	7,60	4,84	2,76	1,75	0,56	1,84	0,36
B) V. Ranieri			11,20	6,65	4,93	1,72	2,86	0,12	1,52	0,09
C) D. Alessandro			10,92	6,70	4,56	2,14	2,13	0,30	1,64	0,20

alla vaccinoterapia; successivamente, invece, si è potuto osservare che la temperatura febbrile era mantenuta da una affezione tbc. polmonare, che forse l'infezione tifosa aveva ridestato e resa evolutiva. Ciò è dimostrato chiaramente anche dai valori delle varie frazioni proteiche ottenuti da noi durante lo shock che ha seguito la sesta vaccinazione, e che si discostano nettamente dai valori ottenuti in tutti gli altri casi studiati, ed anche da quelli dello stesso soggetto ottenuti in seconda vaccinazione.

Inoltre in sei casi, già precedentemente studiati durante lo shock vaccinico (casi n. 1, 2, 4, 7, 11, 12) a distanza da *sei* a *dieci* giorni dalla ultima iniezione di vaccino, che aveva determinato la guarigione, sono state ripetute le ricerche.

Questa volta, però, non dovendo procedere ad altre introduzioni di vaccino, l'indagine è stata portata su un solo campione di sangue che è stato prelevato al mattino, con infermo mantenuto digiuno da oltre 8 ore.

Passando ora alla disamina dei singoli casi studiati, dobbiamo prendere in considerazione singolarmente i quattro momenti in cui abbiamo suddiviso lo shock vaccinico (ante vaccinazione, brivido, acme, defervescenza); a parte poi esamineremo i valori ottenuti in quei casi in cui le ricerche sono state ripetute anche a distanza di qualche giorno dalla avvenuta guarigione.

I. Variazioni dell'NI e delle proteine seriche nella infezione tifoidea prima della vaccinazione.

a) Un costante lieve aumento dell'NI del siero, che da grammi 10,80-11,20 %, quale si è osservato nei nostri casi normali, sale da un minimo di gr. 11,36 ad un massimo di gr.16,10 nella infezione tifoidea.

b) Una costante diminuzione delle proteine totali

c) Una costante diminuzione delle albumine propriamente dette in cui i valori oscillano tra un minimo di gr. 2,39 ad un massimo di gr. 4,40 (valori normali 4,56-4,93). Nel caso 15 bis si ottiene un valore bassissimo, cioè gr. 1,23; è da segnalare, però, che in questo caso, al momento in cui venne praticata la 6ª iniezione di vaccino, l'infermo doveva considersi già da tempo guarito della infezione tifoidea, e affetto invece da tbc. polmonare.

d) Un quasi costante aumento delle globuline totali, inteso sia come valore assoluto, sia come valore relativo (in rapporto alla diminuzione costante delle proteine totali, già precedentemente osservata). Infatti i valori delle globuline totali oscillano tra un mininmo di gr. 1,92 ad un massimo di gr. 3,43 % (valori normali 1,72-2,76). È da tener presente che il valore minimo di gr. 1,92 si è ottenuto una sola volta, nel caso n. 9, che fu un caso letale. Nel n. 15 bis,, si è ottenuto invece un valore altissimo di gr. 4,27, ma valga su questo caso la considerazione già fatta a proposito delle albumine totali.

e) Una quasi costante inversione del rapporto albumine-globuline (A/G) che oscilla con valori tra 0,69-1,75 (normali 1,74-2,86) con una maggiore percentuale di valori medi oscillanti intorno ai 0,80-1,20.

Il caso n. 9, in cui il rapporto è stato di gr. 1,95; riguardava una forma assai grave con esito letale.

Nel caso n. 15 bis, il valore ottenuto è stato bassissimo (0,29).

f) L'euglobina per lo più pare di poco aumentata rispetto ai valori normali ed ha un comportamento del tutto irregolare, non in rapporto nè al giorno di malattia nè alla gravità dell'infezione. I valori trovati, infatti,

oscillano tra gr. 0,11 e gr. 1,27 (valori normali 0,12-0,56). Un aumento spiccato si ha soltanto nel caso n. 15 bis (gr. 3,38).

g) Una costante diminuzione delle pseudoglobuline I che dai valori normali di 1,52-1,86 scendono ad un valore medio inferiore all'1. Fanno eccezione i casi n. 8 e 15 in cui i valori risultano rispettivamente di 1,72-1,54: è da notare però che il primo di questi casi ha avuto esito letale per complicazioni broncopolmonari, mentre il secondo è un infermo in cui la infezione tifoidea maschera una malattia tubercolare a carattere evolutivo.

h) Un notevole e quasi costante aumento delle pseudoglobuline II fino ad un massimo di gr. 2, 36 (valori normali 0,09-0,36). L'aumento però risultò meno spiccato nei casi n. 8, 9, 15: il caso 8 dà gr. 0,80 e corrisponde all'infermo deceduto per broncopolmonite; il caso 9 dà gr. 0,45 e corrisponde all'infermo deceduto per infezione tifoidea; il caso 15 dà gr. 0,55 e corrisponde all'infermo in cui l'infezione tifoidea risultava associata a quella tubercolare. Nessun aumento si ebbe nel caso 15 bis, in cui anzi le pseudoglobuline II non risultarono dosabili; questo caso riguarda l'infermo in cui alla infezione tifoidea fece seguito quella tbc.

II. Variazioni dell'NI e delle proteine seriche nella infezione tifoidea durante il brivido.

Durante il brivido che non sempre si è manifestato (è mancato infatti nei casi gravi n. 7, 8, 9, 13, 15) si osserva quanto segue:

a) Una quasi costante diminuzione dell'NI, a volte modica fino a gr. 0,30, a volte alta.

b) Un costante aumento delle proteine totali che va da un minimo di qualche centigrammo, fino ad un massimo di gr. 1,6. Solo in un caso (n. 14) si è notata una diminuzione di gr. 0,04.

c) Un comportamento irregolare delle albumine propriamente dette che a volte aumentano da pochi cgr. fino a gr. 0,80 circa, e a volte invece subiscono una diminuzione di pochi cgr.

Il caso n .15 prsenta un forte aumento fino a gr. 1,81, ma si tratta di caso complicato.

d) Un tipico comportamento delle globuline totali che aumentano sistematicamente di circa gr. 0,50-0,70 in quei casi in cui la vaccinazione è seguita da guarigione dell'infermo (solo nel caso n. 10 in cui la guarigione segue alla seconda vaccinazione, che è quella da noi controllata, non si ha un aumento, bensì modica diminunzione di gr. 0,13). Negli altri casi in cui per la guarigione furono necessarie altre vaccinazioni, le globuline totali appaiono diminuite. Nulla possiamo dire con certezza sul comportamento di questa frazione proteica nei casi letali e nei casi particolarmente gravi, poichè in questi casi, essendo mancato il brivido, non è stato praticato il secondo prelievo di sangue e ci sono venuti a mancare i dati di esperimento.

Solo possiamo dire che i casi n. 12 e n. 14, da noi studiati in seconda vaccinazione, e considerati piuttosto gravi, tanto che hanno avuto bisogno di quattro o cinque iniezioni di vaccino per la guarigione, presentano in questa fase una notevole diminuzione delle globuline di circa un grammo. Il caso n. 15 bis, presenta una diminuzione di circa gr. 1,80.

e) Il rapporto albumine-globuline è nettamente spostato verso le globuline, nei casi in cui alla iniezione di vaccino segue la guarigione, tranne nei due casi, n. 10 e n. 3, dove, pur essendo la guarigione intervenuta dopo

la vaccinazione, il rapporto albumine-globuline è aumentato rispetto ai valori che si sono ottenuti nel primo periodo (ante-vaccino).

Nei casi n. 12 e 14, casi ritenuti gravi, il valore è raddoppiato. Nel caso n. 15 bis, il valore è enormemente aumentato.

f) L'euglobina non presenta variazioni costanti, talvolta subisce lievi diminuzioni, in proporzioni non molto rilevanti, raggiungendo soltanto nei casi n. 1 e 5 circa 1 gr., e nel caso 15 bis gr. 2,20; più spesso subisce un lieve aumento. Queste oscillazioni non possono mettersi in rapporto nè con il numero delle vaccinazioni, nè con l'esito della vaccinazione stessa, ne con la maggiore o minore gravità del caso.

g) Le pseudoglobuline 1° aumentano costantemente, e i maggiori aumenti, fino ad un massimo di gr. 1,2, si ottengono in quei casi in cui alla vaccinazione in esame segue la guarigione.

h) Le pseudoglobuline 2°, in linea di massima, diminuiscono di poco (circa 25-30 centigr.) nei casi in cui alla vaccinazione segue la guarigione. Nei casi particolarmente gravi la diminuzione e più accentuata (fino a circa gr. 1,50), sempre rispetto all'aumento del periodo antevaccinazione.

III. Variazioni dell'NI e delle proteine seriche nella infezione tifoidea all'acme della temperatura febbrile.

All'acme della temperatura febbrile si osserva:

a) Comportamento incostante dell'NI che a volte aumenta fino a sorpassare i valori ottenuti nel primo prelievo (prima della vaccinazione) a volte diminuisce, e ciò indipendentemente da qualsiasi considerazione sia in rapporto alla giornata di malattia, al numero delle vaccinazioni, sia in rapporto all'esito.

b) Comportamento caratteristico delle proteiene totali, che diminuiscono più o meno fortemente rispetto all'aumento verificatosi al brivido, fino a raggiungere a volte valori uguali o inferiori a quelli di partenza (prima della vaccinazione) nei casi in cui segue la immediata guarigione; mentre aumentano nei casi che presentano una certa gravità o particolare resistenza al vaccino.

In quanto ai casi gravi, quelli in cui è mancato il brivido, nulla possiamo dire con certezza, ma i valori particolarmente alti che in tali casi hanno le proteine in questa fase, ed il fatto che anche i casi n. 12 e 14, di media gravità, presentano il massimo aumento delle proteine totali all'acme febbrile, ci fa pensare che le proteine totali all'acme, se diminuiscono nei casi in cui la guarigione fa seguito alla vaccinazione in atto, aumentano invece nei casi in cui la malattia ha un decorso più lungo o esito letale.

c) Le albumine propriamente dette in questa fase subiscono costantemente una diminuzione oscillante tra gr. 0,20-1,00 circa che a volte raggiunge cifre superiori a quelle di partenza. Nessun rapporto pare esista tra il valore delle albumine e la maggiore o minore gravità dei casi. Il caso n. 15 bis presenta una più notevole diminuzione delle albumine.

d) Le globuline in questa fase non presentano alcun caratteristico comportamento, in quanto che a volte aumentano a volte diminuiscono rispetto ai valori ottenuti al brivido e allo stato antevaccinazione; e tutto ciò indipendentemente dal numero delle vaccinazioni e dalla gravità del caso.

e) Il rapporto albumine-globuline appare maggiormente spostato verso le globuline, sia rispetto ai valori ottenuti al brivido, che a quelli ottenuti

antevaccinazione. Però, anche questo dato non è costante; vi sono infatti casi (n. 4 e 6) in cui questo rapporto, pur restando spostato verso le globuline, è maggiore del rapporto trovato al brivido e all'inizio. Vi sono poi casi in cui questo rapporto è inferiore a quello ottenuto al brivido e maggiore di quello ottenuto all'acme (n. 3, 7, 10, 11, 12, 14). Il rapporto più basso si ha per il caso n. 15 (0,23).

f) Le euglobuline in questa fase della reazione pare subiscano delle variazioni, del resto molto modiche(di qualche centigr), che non sono costanti rispetto ai valori ottenuti nel brivido. Infatti a volte diminuiscono a volte aumentano. Però, anche quando esiste un aumento di queste frazioni globulari, non è tale, in linea di massima da superare le cifre ottenute nel periodo pre-vaccinico, per i casi che volgono a guarigione rapidamente, mentre sorpassa questi valori nei casi particolarmente resistenti e nei casi letali. Fa eccezione il caso n. 6 che, pure essendo sfebbrato dopo la prima iniezione, presenta un valore all'acme più alto che all'inizio. Nel caso n. 15 bis, la diminuzione delle euglobuline all'acme rispetto al brivido è grande (1 gr.) e il valore ottenuto è inferiore di gr. 3,30 in rapporto a quello ottenuto prima della reazione.

g) Le pseudoglobuline I nei casi in cui la reazione è seguita da guarigione subiscono una lieve diminuzione rispetto all'aumento considerevole verificatosi durante il brivido: i valori ottenuti risultano, in ogni caso, maggiori di quelli iniziali, ad eccezione del caso n. 5 e del caso n. 10 in cui non si apprezza una variazione tra i valori del brivido e quelli dell'acme.

Nei casi n. 12 e 14 il valore in questa fase appare aumentato rispetto a quello del brivido e molto verosimilmente lo stesso rapporto vale per quei casi gravi e mortali in cui, essendo mancato il brivido, non abbiamo i valori di questa fase della reazione .Nel caso n. 15 bis, si ha un aumento notevolissimo delle pseudoglobuline I durante questa fase, che aumentano di gr. 2,36 rispetto al brivido ,e di gr. 3,23 rispetto alla fase iniziale.

h) Le pseudoglobuline II, in linea di massima, o restano immutate, o subiscono un aumento rispetto ai valori ottenuti durante il brivido, però tale aumento si mantiene, nella maggior parte dei casi, inferiore ai valori iniziali. Questo, però, non si verifica nei due casi ad esito letale, in cui questo valore iniziale è superato di circa gr. 0,80.

IV. Variazioni dell'NI e delle proteine seriche nella infezione tifoidea alla defervescenza.

Alla defervescenza i valori ottenuti denotano:

a) Un incostante comportamento dell'NI che a volte appare aumentato, a volte diminuito. Non pare che questo comportamento possa mettersi in rapporto nè con la giornata di malattia, nè con il numero delle vaccinazioni, nè con la gravità o meno dell'infezione.

b) Le proteine totali appaiono per lo più scarsamente diminuite (in media intorno ai 30 centigr.) rispetto ai valori iniziali, e nettamente diminuite in confronto ai valori ottenuti al brivido, quasi costantemente diminuite in confronto ai valori dell'acme. In tutti i casi in cui si è constatato un lieve aumento si vede che questo appartiene ad infermi sfebbrati dopo la prima crisi vaccinica. È da notare inoltre che lo stesso aumento si ha nei casi già guariti.

Nel caso n. 15 bis nessuna modificazione ha apportato la vaccinazione

nel comportamento delle proteine totali che sono rimaste pressocchè invariate durante tutto il tempo in cui è durato lo shock.

c) Le albumine propriamente dette, in questa fase, in linea di massima, diminuiscono scarsamente, in rapporto ai valori iniziali. Diminuiscono, invece, costantemente e più marcatamente in rapporto ai valori ottenuti nel brivido. Abitulmente, ma non costantemente, aumentano in confronto ai valori dell'acme.

Pare che la giornata di malattia, la gravità dell'infezione e il numero delle vaccinazioni non incidano particolarmente su tale comportamento.

d) Le globuline totali in rapporto ai valori iniziali (ante-vaccinazione), nel maggior numero di casi subiscono diminuzione più o meno accentuata (da gr. 0,20 a 1,00). In pochi casi si è avuto aumento, che modico nei casi ad esito favorevole (n. 5 e 15) è stato alto nei casi ad esito sfavorevole (caso n. 8 morto per broncopolmonite e caso n. 9 morto per la stessa infezione tifoidea); fa eccezione il n. 4 che pur avendo avuto esito rapidamente favorevole, ha segnato un aumento fino ad 1 gr.

Rispetto ai valori ottenuti al brivido, una costante, notevole diminuzione fino a gr. 0,90 nei casi in cui alla vaccinazione è seguita la immediata guarigione (fa eccezione il caso n. 2 in cui si è avuto invece il modico aumento di gr. 0,23). Una diminuzione di minor grado, o valori invariati sono stati constatati nei casi in cui fu necessario ricorrere ad altre iniezioni di vaccino (casi n. 10, 11, 12, 14). Per i casi particolarmente gravi e per quelli ad esito letale nulla possiamo affermare poichè essendo in questi mancato il brivido, vengono a mancare i dati delle ricerche in rapporto a questa fase.

In rapporto ai valori dell'acme una quasi costante modica diminuzione.

e) Il rapporto albumine-globuline è aumentato rispetto ai valori dell'acme ed in generale anche rispetto ai valori iniziali. Soltanto nel caso n. 9 (caso letale) il rapporto in confronto a quello iniziale risulta notevolmente abbassato.

f) Le euglobuline dànno valori a volte bassi, fino a gr. 0,05 a volte alti, fino a gr. 1,50. Le variazioni che si ottengono rispetto alle altre fasi della reazione, non presentano alcunchè di caratteristico. Nel caso n. 15 bis si ha un valore di gr. 0,34 che, se supera di gr. 0,26 quello ottenuto all'acme, resta sempre inferiore di gr. 3,04 rispetto a quello iniziale.

g) I valori ottenuti per le pseudoglobuline I, in questa fase della reazione, si mantengono sempre più alti di quelli ottenuti nella fase iniziale. Fanno eccezione il caso n. 8 e il caso n.15 in cui i valori ottenuti sono leggermente inferiori a quelli iniziali. In rapporto alle altre fasi della reazione vaccinica i valori sono discordi, dato che, alcune volte i valori sono aumentati e altre diminuiti.

h) Le pseudoglobuiine II subiscono costantemente una diminuzione rispetto ai valori che si ottengono durante l'acme febbrile (fa unica eccezione il caso n. 7) e tale diminuzione è sempre maggiore di quella osservata durante il brivido.

* * *

In conclusione dai risultati degli esperimenti rileviamo che il comportamento dell'NI e delle varie frazioni proteiche durante lo shock vaccinico subisce le seguenti variazioni:

a) *l'azoto incoagulabile*, che nella infezione tifoidea appare sempre aumentato rispetto ai valori normali, subisce una costante modica diminu-

zione durante il brivido, mentre successivamente, nelle altre fasi della reazione, ha un comportamento incostante, a volte diminuendo, a volte aumentando;

b) le proteine totali, che nella infezione tifoidea appaiono *costantemente diminuite* rispetto ai valori normali, aumentano sempre durante il brivido, da pochi cgr. fino a gr. 1,6; subiscono modificazioni in vario senso durante l'acme, diminuendo più o meno notevolmente rispetto ai valori del brivido fino a raggiungere a volte cifre uguali o inferiori a quelle iniziali nei casi in cui alla iniezione vaccinica segue la definitiva caduta per crisi della febbre e quindi la guarigione clinica della malattia, aumentando rispetto ai valori ottenuti nel brivido nei casi in cui alla vaccinazione non segue la defervescenza definitiva; *subiscono parimenti variazioni incostanti nella defervescenza* con valori in genere *inferiori alle cifre iniziali* e leggermente inferiori o superiori à quelli dell'acme;

c) le albumine propriamente dette, che nella infezione tifoidea appaiono *sempre diminuite* in confronto a quelle degli individui normali, aumentano incostantemente (da qualche cgr. fino a 0,80) durante il brivido; diminuiscono costantemente (da 0,20 a circa 1 gr.) nell'acme febbrile fino quasi a raggiungere cifre inferiori a quelle iniziali; nella defervescenza diminuiscono scarsamente in confronto ai valori iniziali, più marcatamente rispetto ai valori del brivido, e aumentano, ma non costantemente, rispetto ai valori dell'acme;

d) le globuline, che nella infezione tifoidea si presentano *aumentate* rispetto ai valori normali, subiscono variazioni in vario senso durante il brivido: aumentano (da gr. 0,50 a 0,70) nei casi in cui la guarigione fa immediatamente seguito alla crisi vaccinica, diminuiscono scarsamente nei casi in cui dopo la vaccinazione l'infermo riprende a febbricitare, cioè a dire nei casi in cui alla vaccinazione non segue la guarigione immediata; subiscono variazioni incostanti nell'acme febbrile; subiscono nella defervescenza una pressochè costante modica diminuzione rispetto ai valori dell'acme, e che appare più manifesta nei casi in cui alla crisi vaccinica in esame ha fatto seguito la immediata guarigione; i valori finali in linea di massima sono inferiori a quelli iniziali e a volte più alti a volte più bassi dei valori normali, tranne nei due casi letali in cui i valori finali superano quelli iniziali di gr. 0,66 nel caso N. 8 morto per broncopolmonite complicante il tifo, e di gr. 1,41 nel caso N. 9 in cui la morte è dovuta alla stessa infezione tifoidea;

e) il rapporto albumine-globuline negli infermi affetti da infezione tifoidea, per lo più *sempre spostato verso le globuline è sempre inferiore ai valori normali;* non presenta alcun rapporto costante durante il brivido e l'acme; subisce pressochè costantemente un aumento alla defervescenza, rispetto ai valori dell'acme e spesso sorpassa anche i valori iniziali. Particolare degno di nota è che nei casi seguiti da esito letale (specie in quello morto per la infezione tifoidea) il rapporto albumine-globuline, che era alto all'inizio, ha subìto un abbassamento notevolissimo;

f) le euglobuline, che nella infezione tifoidea appaiono per lo più aumentate rispetto ai valori normali, durante il brivido e l'acme non subiscono variazioni notevoli, nella defervescenza subiscono una diminuzione per lo più assai spiccata nei casi in cui alla iniezione di vaccino da noi studiata segue la guarigione immediata (casi 1, 2, 3, 4, 5, 6, 10), un aumento invece nei casi letali e in quelli gravi per i quali è stato necessario intervenire con successive iniezioni di vaccino prima che l'infezione potesse considerarsi vinta.

*g) le pseudoglobuline 1*ᵉ che nella infezione tifoidea, appaiono *constantemente diminuite* rispetto ai valori normali, aumentano costantemente e considerevolmente durante il brivido e più abbondantemente in quei casi in cui alla vaccinazione in esame segue la guarigione; diminuiscono lievemente all'acme, ma mantenendosi sempre alte rispetto ai valori iniziali nei casi in cui alla vaccinazione in esame segue la guarigione; hanno invece scarso aumento quei casi in cui alla vaccinazione non fa seguito la immediata guarigione, e pare che lo stesso comportamento abbiano anche i casi gravi e quelli letali; diminuiscono o aumentano indifferentemente alla defervescenza rispetto ai valori dell'acme, ma le cifre che si ottengono in questa fase sono sempre più alte di quelle iniziali;

*h) le pseudoglobuline 2*ᵉ, che si dimostrano notevolmente sempre più alte nella infezione tifoidea in confronto a quelle degli individui normali, e che conservano un tasso quasi normale nel caso N. 9 deceduto per infezione tifoidea, e nel caso N. 15, guarito, ma affetto da tifo e tbc., durante il brivido subiscono, in linea di massima, una diminuzione, modica nei casi in cui la vaccinazione è seguita da pronta guarigione, più marcata, fino ad un massimo di gr. 1,50 nei casi particolarmente resistenti; restano invariate o di poco aumentate nell'acme rispetto ai valori del brivido, e le cifre che si ottengono in questa fase non sono mai superiori a quelle iniziali (solo in un caso, quello letale per infezione tifoidea, il valore dell'acme ha superato di gr. 0,80 quello iniziale); subiscono nella defervescenza una notevole diminuzione sempre più marcata di quella osservata nel brivido.

Vale osservare il comportamento del tutto particolare del N. 15-bis in cui i valori ottenuti durante la seconda vaccinazione analizzata (VI in numero progressivo), non corrisponde più alla infezione tifoide, che sicuramente era guarita da tempo.

* * *

Paragonando i valori iniziali e finali trovati durante la reazione vaccinica con quelli avuti nei casi già da qualche giorno guariti, notiamo:

a) l'azoto incoagulabile aumentato di solito nella infezione tifoidea, durante la guarigione, dà valori inferiori sia rispetto all'inizio che alla fine della reazione vaccinica;

b) le proteine totali abitualmente diminuite durante la infezione tifoidea, aumentano nella guarigione, sia rispetto ai valori iniziali, sia rispetto ai valori finali, fino a raggiungere e superare talvolta i valori normali;

c) le albumine propriamente dette, abitualmente diminuite nella infezione tifoidea, subiscono variazioni incostanti durante la reazione vaccinica, e nella convalescenza tendono a raggiungere i valori normali;

d) le globuline, sempre aumentate nell'infezione tifoidea, nella convalescenza non subiscono variazioni costanti rispetto ai valori iniziali e finali della reazione vaccinica, in linea di massima si mantengono più alte che di norma;

e) il rapporto albumine-globuline, per lo più basso e spostato verso le globuline nella infezione tifoidea, subisce variazioni incostanti e discordi durante e dopo la vaccinazione, e nella convalescenza non presenta modificazioni rispetto al periodo di malattia, ma tende in linea di massima a risalire a vantaggio delle proteine;

f) le euglobuline, che nella infezione tifoidea appaiono per lo più irregolarmente aumentate rispetto ai valori normali, superano nella convalescenza tali valori, e raggiungono tassi a volte inferiori a quelli iniziali e superiori a

quelli finali della reazione vaccinica, tendendo ad una normalizzazione dei valori;

g) le pseudoglobuline 1e, costantemente diminuite nella infezione tifoidea, e che sotto l'azione del vaccino raggiungono cifre più alte di quelle iniziali, nella convalescenza risultano aumentate sia rispetto alla fine sia rispetto all'inizio della reazione;

h) le pseudoglobuline 2e, che presentano valori più alti della norma durante l'infezione tifoidea, e che diminuiscono alla defervescenza, nella convalescenza sono diminuite rispetto ai valori iniziali, a volte aumentate a volte diminuite rispetto ai valori ottenuti alla fine della reazione vaccinica e in tutti i casi si mantengono sempre aumentati rispetto ai valori normali.

CONCLUSIONI

In conclusione dall'insieme delle ricerche si desume che l'azoto totale incoagulabile, nel suo complesso, è notevolmente aumentato nella infezione tifoidea, espressione dei processi disintegrativi che colpiscono i tessuti dell'organismo infetto.

A dimostrazione di tali processi disintegrativi è il fatto che, in contrasto all'aumento dell'azoto incoagulabile totale, sta la diminuzione delle proteine totali e delle albumine propriamente dette, nonchè della frazione pseudoglobulinica I delle globuline, le quali invece appaiono aumentate nelle frazioni euglobuliniche e pseudo-globulinica II.

L'avviamento verso il processo di guarigione sotto lo stimolo della terapia vaccinica è contrassegnato da diminuzione dell'azoto incoagulabile totale e delle euglobuline e pseudo-globuline seconde fino alla norma (arresto dei processi disintegrativi) e dall'aumento delle proteine totali, delle albumine propriamente dette fino alla norma e sopratutto della pseudo-globulina I, che va al di là dei valori normali mantenendosi alta anche a guarigione avvenuta.

Hanno sopratutto grande importanza, secondo il nostro modo di vedere, le variazioni nell'ambito delle globuline, con aumento delle pseudo-globuline prime e diminuzione delle euglobuline e pseudo-globuline seconde.

Questi fenomeni, che vengono a convalidare l'idea, dalla maggior parte dei ricercatori accettata, di uno stretto legame tra pseudo-globuline e i corpi di difesa immunitaria, indicano che notevoli modificazioni avvengono nell'equilibrio dei colloidi, modificazioni che, secondo Di Cristina, potrebbero spiegare il meccanismo dei processi di sensibilizzazione e desensibilizzazione.

Roma, ottobre 1938.

RIASSUNTO

L'A. allo scopo di indagare sul meccanismo di azione della vaccinoterapia nella infezione tifoidea, ha studiato su 16 casi di tifo il comportamento delle frazioni proteiche prima, durante la reazione vaccinica e nella convalescenza. I risultati ottenuti, dimostranti notevoli variazioni, durante la vaccino-terapia, a carico delle globuline e, specialmente delle pseudo-globuline, confermano, secondo l'A., l'ipotesi avanzata dal Di Cristina circa il diretto rapporto tra variazione dell'equilibrio dei colloidi e processi di desensibilizzazione.

BIBLIOGRAFIA.

ABDERHALDERN. Münch. med. Woch., n. 31-41, 1921.
ID. Fermentforschung., Ig. 4, pag. 230, 1921.
ACHARD. La Riforma Medica, 1930.
ACHARD, RIBOT, FEUVILLE. Comp. Rend. de la Soc. de Biol., 1928.

AD, FISCHER e BLANKENSTEIN. Biochem. Zetsch., pagg. 220, 224, 228, 231, 1930.
ARESU. Riforma Medica, pag. 601, 1922.
AURICCHIO e JEMMA G. Pediatria, 1921, 1927.
BANG. Biochem. Zeitsch., 72-104.
BARBERI e BANDO. Pediatria, pag. 169, 1927.
BARBERI e DI MAGGIO. Ann. di Clin. Med. e Med. sper., f. 2, 1926.
BARDACH. Arch. f. Kinderh., vol. 70, 1922.
BLUM. Annual de Med., 1929.
HIRSCH e WILLIANS. J. of Inf. Dis., 263, 1922.
HENSEVAL. M. C. R. Soc. Biol., 82-889, 1919.
HILLE. Monctschr. für Kinderh., vol. 28, 137, 1924.
HÜBER. Deut. Med. Woch. f., 10, 1920, f. 18, 1923.
ID. e MUND. Klin. Woch. f., 49, 1920.
HUNTOON F. M. e ETRIS. J. Immunol., 6-123, 1921.
ID., MASUCCI e HANNUM E. Ibid., 6-185, 1921.
KOSAKI. J. Immunol., 3-109, 1918.
LA GRUTTA. Riv. Pat. Sper., vol. I, n. 4, 1926.
LAIDLAW e DUNKIN. J. Comp. Path., 44-1, 1931.
LANDESTEINER K. Z. Immun. Forsch., 26-122, 1917.
ID. Bioch. Z., 93-108, 1919; ibid., 104-280, 1920.
ID. Naturwissenschaft., 18, n. 29-653, 1930.
ID. e HEIDELBERGER. J. Gen. Physiol., 6-31, 1923.
ID. e JAGIC. Münch. Med. Wschr., 50-764, 1903.
ID. e LAMPL. Z. Immun. Forsch., 26-133-258, 1917.
ID. ID. Biochem. Z., 861342, 1917.
ID. e PRASEK. Z. Immun. Forsch., 10-68, 1911; ibid., 20, 1914.
ID. e SCHER. J. Exp. Med., 48-315, 1928.
ID. ID. ibid., 50-407, 1929; ibid. 54-295, 1931.
ID. ID. ibid., 55-781, 1932 a; ibid. 56-399, 1932 b.
ID. ID. ibid., 59-751, 1934 a; ibid., 59-769, 1934.
LAUDAT. Comp. Rend. de la Soc. de Biolog., 1928-29.
LEDINGAM. J. Hyg., 7-65, 1907.
ID. J. Path. Back., 27-345, 1924; J State Med. 34-125, 1926 a.
ID. J. Path Back., 29-309, 1926 b; Brit. J. Exp. Bact., 8-12, 1927; Lancet, n. 525, 1931.
ID. e BARRATT. Lancet, n. 515, 1929.
ID., MORGAN e PETRIE. Brit. J. Exp. Path. 12-357, 1931.
LOCKE e HIRSCH. J. Infect dis., 37-449, 1925.
LUCCA MINCIOTTI. Pediatria, 585, 1930.
MADSEN e STRENG. Z. Phys. Chem., 70-263, 1910.
MC LEAN e SELLING. J. of Biol. Chem., 19, 1931.
MAITLAND e BURBURY. J. Comp. Path. 40-93, 1927.
MARRAC I. R. Spec. Rep. Ser. Med. Res. Coun. Lond., 194, 1934.
MELODIA. Pediatria, 170, 1923.
MICHACLIS. Deut. med. Woch. n. 8. 1922.
MONDINI. Pediatria, 1930
MUIR. Lancet, n. 100-446, 1903; Studies of Imm; Lond 1909.
ID. e BROWNING. J. Bat. Path., 13-76, 1909.
ID. e MARTIN. Brith. Med. J. n. 1782, 1906; J. Hyg. Camb. 265-6, 1906.
OLITZKI. Z. Immun. Forsch., 76-296, 1932.
ID. e FRANKEL. Proc. Soc. Exp. Biol., N. Y., 28-492, 1931.
ROSENHEIN. J. Path. Bakt., 40-75, 1935.
PASTORE R. Pediatria, 1917.
PICAZIO. Folia Medica, 1923.
PREBIL. Pediatria, 862, 1931.
RECCHIA. Il Policlinico. Sez. Medica, 1939.
QUAGLIARELLO. Rende R. Acc. Lincei, 29 S. 5°-2° sem., 1920.
RONDONI. Elementi di Biochimica.
RONCHI. Pediatria, 1924.
BARR. M. J. Path. Bact., 35,913, 1932.
BARR. e GLENNY. J. Path. Bact., 34-539, 1931.
ID. ID. e POPE C. G. Brit. J. exp. Path., 12-217, 1931.
BEDSON S. P., MARTLAND H. B. e BURBURY. Y. Comp. Path., 40-5, 1927.
BERGER. Zeitsch. f. Hyg. U. Infektionskr., 93-96, 1922-23.

Id. Bioch. Zeitschr., 131, 1922-23.
Bottazzi. Rend. R. Acc. Lincei, 17s, 5°, 2° sem., 1908.
Breml F. e Haurowitz F. Z. Physiol. Chem., 192-45, 1930
Brinkmann. Biochem. Zeitschr., vol. 124, 1921.
Caronia G. Pediatria, p. 460, 1921.
Cordier, Chaix e Panfique. Soc. Med. des Hôpiteaux de Lyon, 1925.
Corica A. Pediatria, 1917.
Dean G. Proc. Roy. Soc., B, 79-399, 1907.
Dean H. R. Z. Immun. Forsch., 13-84, 1912
Id. e Lancet. Ibidem, 45, 1917.
Id. e Tailor G. L. e Adair. J. Hyg., 35-69, 1935.
Id. e Webb R. A. J. Path. Bakt., 29-473, 1926.
Di Cristina. Pediatria, 1926.
Di Macco. Ann. di Clin. Med. e Med. Sper., 69, 1925.
Doerr R. e Gold E. Z. Hyg. Infekt., 113-645, 1932.
Doerr e Berger. Zeitschr. f. B; ges. Exper. Med., 28, 1922.
Eagle H. J. Immunol., 18-393, 1930.
Eisler M. Zbl. Bakt., 84-46, 1920.
Eliasberg, Fiegel e Caspari. C. Klin. Woch., 230, 1923.
Fârhaeus. Biochem. Zeitschr. vol. 89, 355, 1918.
Felton L. D. Bull. Johns Hopk. Hosp., 38-33, 1926.
Id. J. Infect. dis., 43-553, 1928.
Id. e Bailey. Ibid., 38-131, 1926.
Folin e Denis. Journ. of Biol. Chem., 14-29-17-487.
Id. e Olitzki. Nature, 1926-723, 1930.
Gatto. Pediatria, 1122, 1930.
Gelera. Riforma Medica, 1923.
Gerbasi. Pediatria, 1927.
Gettler e Baker. Journ. of Biol. Chem., 19, 1931.
Gibson R. B. e Banzhaf E. J. J. Exper. Med., 12-411, 1910.
Giuffre e Sconso. Pediatria, 127, 1927.
Id. id. Ibid., 1927.
Gyorgy, Kappes e Kruse. Zschr. f Kinderh., vol. 41,700, 1926.
Hartley P. Mem. Dept. Agric. India, 4-178, 1914.
Id. Brit. J. Exp. Path., 6-180, 1925.
Id. Med. Res. Coun. London Syst. of Bakt., 6-224, 1931.
Harvey W. F. e Mc Kendrick. System of Bakt.; Med. R. C. 7-198, 1930.
Heidelberger e Kabat. J. Exp. Med., 60-643, 1934.
Id. e Kendal. J. Exp. Med., 50-809, 1929.
Id. id. Ibid., 61-559-563, 1935.
Id. id. Ibid., 62-467, 1935.
Id. id. Ibid., 62-697, 1935.
Heidelberger e Landsteiner. J. Exp. Med., 38-561, 1923.
Smith. J. Path. Bakt., 35-509, 1932.
Id. e Marrack. Brith. J. Exp. Path. 11-494, 1930.
Spath. Z. Immun. Forsch., 712, 1910.
Spolverini. Pediatria, 289, 1921.
Streng. Z. Hyg. Infekt.-Kr., 62, 281, 1909.
Slike e Kullen. J. of Biol. Chem., vol. 30, 316.
Taylor. J. Hyg., 31-56, 1931.
Id. ibid. 32-12, 1933.
Id. e Adair. J. Hyg., 32-340, 1932.
Traina. Pediatria, 975, 1931.
Weichsel. Deut. Med. Woch., vol. 49, 1416, 1923.
Weyer, Park e Banzahf. Amer. J. Path., 5-517. 1929.
Wittkover. Klin. Woch., 450, 1923.

Roma, 1939 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier. C. Frugoni, dir. — A. Pozzi, resp.

Anno XLVI Roma, 1° Novembre 1939 - XVIII Num. 11

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

PREZZI D'ABBONAMENTO ANNUO AL « POLICLINICO » PER IL 1939

Singoli:	Italia	Estero	Cumulativi:	Italia	Estero
(1) ALLA SOLA SEZIONE PRATICA (settimanale)	L. 70 —	L. 115	(2) ALLE DUE SEZIONI (pratica e medica) . .	L. 110	L. 166
(1-a) ALLA SOLA SEZIONE MEDICA (mensile) . .	L. 55 —	L. 65	(3) ALLE DUE SEZIONI (pratica e chirurgica)	L. 110	L. 165
(1-b) ALLA SOLA SEZIONE CHIRURGICA (mensile)	L. 55 —	L. 65	(4) ALLE TRE SEZIONI (prat., med. e chirur.)	L. 140	L. 195

Un numero separato della SEZIONE MEDICA o della CHIRURGICA L 6; della PRATICA L. 4,00

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE E TERAPIA CLINICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA.

Direttore: Prof. C. FRUGONI.

Variazioni nella eliminazione di biline in miodistrofici primitivi sottoposti a terapia pancreatica di sostituzione

Dott. B. MARIANI.

Come risulta da precedenti lavori di Meldolesi (1) e collaboratori (2, 3) negli ammalati di distrofia muscolare progressiva si osserva costantemente una eliminazione di bilina aumentata al di sopra della norma. Tale aumento non può trovare spiegazione nello stato distrofico dei malati perchè non si osserva in casi di distrofia progressiva spino-neurale di Hofmann-Charcot-Marie anche se fortemente distrofici, mentre al contrario si riscontra anche in familiari di miopatici (miopatici latenti), con trofismo sia generale che muscolare non alterato; nè d'altra parte può ascriversi ad iperfunzione tiroidea come proporrebbe il Baresciutti (4) in quanto si riscontra in miopatici senza alterazioni di sorta nè in più nè in meno della funzione tiroidea (1, 2, 4,), e perciò esso va messo in rapporto diretto con l'alterazione del ricambio mioglobinico che è caratteristico delle malattie muscolari primitive (5). La ipereliminazione di biline varia infatti nel miodistrofico primitivo, parallelamente al variare dell'aspetto clinico del malato e cioè aumenta nelle forme a decorso più rapido ed è meno evidente in quelle a decorso più lento (3).

L'ipereliminazione di bilina, osservata in così notevole grado nei miopatici primitivi, secondo Meldolesi è conseguenza dell'aumentato ricambio mioglobinico, vale a dire di alterata distruzione del pigmento muscolare o mioglobina, pigmento analogo all'emoglobina con cui ha identità di gruppo

prostetico, mentre ne differisce per le globine di sua composizione; in seguito a tale iperdistruzione che è caratteristica della malattia, il muscolo del miopatico primitivo risulta abnormemente ipocromico, onde il colorito pallido paragonato dagli anatomici patologi alla carne di pesce.

Nello stesso senso va interpretato anche l'aumento di eliminazione di biline osservato in alcuni familiari di miopatici, apparentemente non malati, ma presentanti un fondamentale disturbo del ricambio mioglobinico, di origine ereditaria, e che vanno perciò considerati come miopatici latenti (Meldolesi).

Questi miopatici latenti costituiscono l'anello che unisce dal punto di vista eredo-biologico i diversi casi di miopatia familiare tra loro, mentre spiegano la patogenesi dei casi apparentemente sporadici come trasformazione di casi di miopatia latente in malati di miopatia manifesta a carattere distrofico progressivo, per effetto di un fattore scatenante, di natura caso per caso diversa: endogeno oppure esogeno. Fra i fattori scatenanti finora conosciuti, uno dei più frequenti che ricorre secondo gli studi di Meldolesi nel 78 % dei casi, è rappresentato da una insufficienza digestiva (esterna) del pancreas la quale in questi casi, è facilmente dimostrabile mediante esami clinici e che trova anche riscontro in reperti anatomo patologici (6). In questi malati di distrofia muscolare progressiva, non solo l'inizio ma anche la progressività della forma sembra veramente in rapporto con la insufficienza digestiva pancreatica, tanto è vero che con grande frequenza un miglioramento nelle condizioni generali del paziente e sopra tutto della capacità della sua funzione muscolare, si può osservare mediante opportune somministrazioni di fermenti pancreatici (Meldolesi, 1; De Orchi, 2).

Questa possibilità di miglioramenti clinici effettivi, accertata nelle esperienze, sia di Meldolesi e Coll. sia di altri AA., in numerosi casi di miodistrofia primitiva, curati mediante terapia pancreatica, additava come di particolare interesse la ricerca del comportamento della mioglobina nei casi di miglioramento per effetto della terapia.

Ricerche di Meldolesi e coll. eseguite su biopsie e sopratutto su grande materiale, mediante controllo radiologico in serie, dimostravano che effettivamente, al miglioramento clinico corrispondeva un parallelo aumento del contenuto in mioglobina della fibra muscolare striata, radiologicamente dimostrabile. Rimaneva però da indagare se tale aumento di contenuto in mioglobina effettivamente dimostrato nella fibra muscolare fosse accompagnato ad una diminuita distruzione di mioglobina e quindi ad una modificazione di quella ipereliminazione di biline che abbiamo veduto essere la caratteristica delle miopatie primitive e specialmente di quei casi ad evidente e grave carattere di progressività. Un sistematico studio del genere, oltre a confermare l'importanza del fattore pancreatico nella loro patogenesi, avrebbe potuto stringere ancor più i rapporti clinicamente dimostrabili fra eliminazione di biline, mioglobina contenuta nella fibra, condizioni funzionali della muscolatura e gravità della malattia.

Metodica. — Come già nel nostro precedente lavoro in cui abbiamo rivolto il nostro studio al comportamento dell'eliminazione delle biline nei miopatici (3), ci siamo serviti, per eseguire determinazioni, del metodo della fluorescenza allo zinco che si prestava assai bene per eseguire rapide determinazioni, come era necessario procedere dovendo controllare giornalmente i

nostri ammalati prima e durante il periodo della cura. Non ci siamo serviti di altri metodi indubbiamente più esatti (spettrofotometrico, metodo di Terwen, ecc.), in quanto sappiamo che la miobilina manca di un tipico assorbimento nella porzione visibile dello spettro a differenza della uro e sterco bilina; mentre d'altra parte dovevamo mantenerci nella tecnica dell'estrazione a freddo poichè tale è stata la tecnica usata da Meldolesi e Siedel (7) i quali hanno dimostrato essere l'estrazione a freddo in alcool od in cloroformio, il processo più favorevole, venendo così a cadere per il caso nostro, la modificazione proposta da Cipriani e Pietra.

Pur riconoscendo i pregi del metodo Melli (8) e sopratutto la sua semplicità di esecuzione, come metodo di uso comune per ricerche sistematiche in clinica e nella pratica, non ci si può nascondere la sua imprecisione di risultato e al fine di renderlo maggiormente preciso, sopratutto dato che nel caso dei nostri malati dovevamo spesso eseguire dosaggi su materiale ad alto contenuto in biline, abbiamo ritenuto di apportare qualche modificazione lieve al metodo e cioè:

1) abbiamo eseguito le determinazioni delle biline giornalmente sulle feci e sulle urine; il calcolo però degli indici veniva fatto ugualmente di tre giorni in tre giorni, prendendo come valore la media delle singole determinazioni. Questo accorgimento aveva lo scopo di evitare eventuali alterazioni putrefattive che avrebbero potuto disturbare la esattezza di dosaggio;

2) eseguire il dosaggio dei pigmenti in un primo tempo facendo diluizioni scalari in progressione, aritmetica secondo la tecnica di Melli però allorchè veniva stabilita la diluizione massima fluorescente si procedeva ad eseguire una nuova scala di diluizione tra questo valore e quello successivo. Si procedeva con questa tecnica perchè si voleva evitare di incorrere in una imprecisione causata dal notevole intervallo fra due diluizioni alte, come spesso ci accadeva di rilevare nella lettura delle determinazioni dei nostri malati.

Secondo Meldolesi e Siedel (7) la fluorescenza della miobilina è meno intensa proporzionalmente al suo peso di quella della stercobilina, per cui volendo mantenere per la valutazione delle biline l'espressione di unità Terwen, veniva a mancare per i nostri risultati ogni corrispondenza fra l'unità Terwen e il valore ponderale in miobilina che oggi all'unità Terwen si tende a dare. La percentuale alta e per di più variabile di miobilina esistente nelle feci dei nostri pazienti consigliava di lasciare nei casi nostri all'U. T. un valore puramente convenzionale.

Il quantitativo di biline eliminato, così espresso, veniva poi confrontato caso per caso col valore teoricamente calcolabile come corrispondente alla normale eliminazione di biline, e la differenza apprezzata veniva, sia pure in modo approssimativo, considerata come l'espressione dell'aumentato ricambio mioglobinico.

Noi abbiamo eseguito le nostre ricerche su pazienti che presentavano forme di distrofia muscolare progressiva a caratteristiche assai varie; stadi di malattia diversi, varietà cliniche diverse, andamento clinico (progressività) diverso.

Cinque di essi con notevoli pseudo-ipertrofie appartenevano alla varietà tipo Duchenne; uno alla varietà tipo Erb, quattro casi a quella tipo Leyden-Moebius e uno molto grave a quella tipo Landouzy-Déjérine. Quattro di essi sono assai gravi e già da anni sono nell'impossibilità di abbandonare il letto; gli altri, sia iniziali che con lesioni ben evidenti, conservano an-

cora la deambulazione e la stazione eretta. L'indice bilinico è espresso nei nostri amiotrofici da valori in genere considerevoli e talvolta assai alti. Segnaliamo il caso 9° che ha presentato eliminazione giornaliera di 1992 U. T., cifra assai rilevante per un soggetto di nove anni e di Kg. 21 di peso. Il calcolo dell'indice bilinico eseguito col sistema di Zoia risulta infatti in questo caso alla cifra 16, notevolmente elevata sopra la norma, quale si è usi riscontrare soltanto in presenza di intensi fenomeni di emolisi che peraltro nel nostro caso vengono esclusi nel modo assoluto da accurati esami clinici e di laboratorio: crasi sanguigna normale; gl. rossi 4.450.000; gl. bianchi 8500; Hb. 67; v. gl. 0,74. Formula leucocitaria: neutrofili 65; basofili 0; eosinofili 1, linfociti 28; monociti 6. Resistenze globulari 0,36-0,46; reazione di Hijmans van den Berg eseguita sul siero di sangue negativa.

Anche negli altri malati, pur senza raggiungere valori così elevati di iperbilinia, ci troviamo di fronte, quasi in ogni caso, a valori indiscutibilmente abnormi ed accenniamo soltanto a due pazienti, primo e terzo, che hanno presentato rispettivamente bilina nelle feci nella quantità di 1935 e 1162 unità Terwen in 24 ore, con un indice bilinico del valore di 8,2 l'uno e di 9,32 l'altro.

Richiamiamo l'attenzione anche su casi con eliminazione di bilina relativamente modesta (7° e 10°), che abbiamo voluto includere tra i nostri soggetti in studio per portare la nostra osservazione anche su taluno di quei casi in cui si ritrova una bilinia intestinale relativamente bassa.

Tutti i malati da noi presi in istudio hanno presentato in ripetuti duodeno-sondaggi, eseguiti con la tecnica di Meldolesi (5), una notevole ipochilia sopra tutto riguardo al fermento tripsina, con spiccata instabilità della secrezione e variabilità delle curve di secrezione che dimostrarono un tasso di unità triptiche assai inferiore alla norma.

Riportiamo le storie cliniche dei pazienti insieme ai dati inerenti i dosaggi della bilina eliminata e le altre ricerche cliniche collaterali.

Caso I. — M. S., di a. 21. Madre sana, presentante segni di lesioni miopatiche latenti alla cronassia. Ha otto fratelli di cui uno miopatico (del tipo Duchenne).

An. personale. — Ebbe morbillo a 7 anni.

A 12 anni cominciò ad avvertire difficoltà nel salire le scale e spesso cadeva a terra. A 16 anni si erano ormai stabilite evidenti ipotrofie muscolari; alla coscia, al braccio, mentre era comparsa pseudoipertrofia dei polpacci. I fenomeni di stancabilità si resero ben accentuati anche al cinto toracico. La deambulazione intanto andava modificandosi; il paziente camminava sulle punte dei piedi ed a gambe divaricate. La stancabilità nell'esercizio muscolare si è andata ulteriormente accentuando, in questi ultimi mesi. Mentre le condizioni obbiettive, si sono mantenute pressochè invariate.

E. O. — Sistema muscolare: atrofia dei m. pettorali, dei sopra spinosi. Deltoide pseudoipertrofico. Arti superiori: atrofia spiccata del bicipite e del tricipite, muscoli del braccio e della mano normali. Arti inferiori: notevole pseudoipertrofia dei glutei, ipotrofia del quadricipite, muscoli della sura notevolmente pseudoipertrofici con reperto palpatorio assai caratteristico. Riflesso del tricipite brachiale, riflesso rotuleo, ed achilleo, presenti.

Esame delle urine: creatinuria persistente; creatinuria 0,68 ‰; null'altro di notevole.

Esame del sangue: Hb 95; globuli rossi 4.200.000; globuli bianchi 700.000; v. gl. 1.

Ricambio emoglobinico: unità Terwen eliminate nelle 24 ore 1935; indice emolitico 8,2.

Esame elettrodiagnostico: Non reazione degenerativa.

Diagnosi: distrofia muscolare progressiva, varietà di Duchenne.

Caso II. — T. M., di anni 9.

An. pesonale. — All'età di 4 anni i familiari notarono che il paziente cadeva assai

facilmente, camminava con difficoltà ed a gambe leggermente divaricate, mentre la corsa non era possibile. Visitato a quell'epoca fu posta diagnosi di distrofia muscolare progressiva; e furono rilevate evidenti atrofie dei muscoli della spalla e del braccio, dei muscoli pettorali, del bacino e della coscia, mentre era presente una pseudo-ipertrofia dei polpacci.

In questi ultimi 3 anni il paziente è assai peggiorato: le atrofie si sono accentuate. La deambulazione è assai alterata (cammina sulla punta dei piedi a gambe divaricate).

E. O. — Apparato muscolare: Muscoli del labbro superiore ipotrofici. Notevole atrofia dei muscoli del cinto scapolare, le scapole appaiono alate e quasi staccata dal torace nei movimenti di sollevamento delle spalle. Deltoide pseudo-ipertrofico. M. del braccio ipotrofici. Atrofia del grande e piccolo pettorale. Atrofia dei muscoli del bacino e della coscia specialmente di quelli anteriori. Muscoli della sura di volume superiore alla normale, ma alla palpazione non appaiono notevolmente alterati. Lordosi lombare spiccata.

Riflesso del tricipite brachiale assente. Il patellare è talvolta debolmente presente. Achillei presenti, pronti.

Esame delle urine: albumina tracce minime. creatina presente, creatinina in quantità inferiore alla normale 0,74 ‰. Niente altro di notevole.

Esame del sangue: Hb. 90; globuli rossi 4.950.000; globuli bianchi 5.000; valore globulare 0,94.

Ricambio emoglobinico: unità Terwen eliminate nelle 24 ore; 576 indice emolitico 7,29.

Esame elettrodiagnostico: muscoli e nervi presentano in toto ipoeccitabilità galvano faradica spiccata a destra, mentre a sinistra la risposta è normale.

Non reazione a distanza. Non inversione della formula.

Diagnosi: distrofia muscolare progressiva, varietà tipo Duchenne.

Caso III. — S. F., di anni 16. *An. familiare.* Padre deceduto per TBC polmonare. Sia la madre che due fratelli presentano alterazioni dell'esame cronassimetrico.

An. personale. — A 14 mesi fu affetto da broncopolmonite. L'anno seguente fu colto da polmonite, recidivata a 11 anni.

La debolezza muscolare il paziente ricorda di averla sempre avuta. I familiari depongono che dopo la malattia che il paziente ebbe a 14 mesi, egli non riuscì più a camminare bene.

A 10 anni iniziò una pseudo-ipertrofia dei polpacci e la deambulazione si alterò in modo caratteristico. In un anno il paziente perse completamente la capacità di camminare e si stabilirono le retrazioni agli arti inferiori, quali ora sono. I polpacci diminuirono di volume e i muscoli della coscia e del braccio si atrofizzarono ulteriormente.

E. O. — Lingua di volume un po' superiore alla norma. Notevole atrofia di tutti i muscoli del cinto scapolare e del cinto pelvico. Muscoli della coscia atrofici. I muscoli del polpaccio hanno un volume normale, ma la palpazione dà il classico reperto della pseudo-ipertrofia. Piede equino bilaterale. Lordosi dorso lombare. Riflessi: tricipitali assai deboli, patellare pure debole, achilleo presente, pronto.

Esame delle urine: creatinuria persistente; creatininuria inferiore alla norma 0,86 ‰.

Esame del sangue: Hb. 85; globuli rossi 4.890.000; globuli bianchi 8.400; v. gl. 0,90.

Ricambio emoglobinico: unità Terwen eliminata nelle 24 ore: 7,68. I. E. 5,05.

Resistenze globulari 0,36 - 0,46.

Esame elettrodiagnostico: lieve ipoeccitabilità faradica e galvanica da ambedue i lati. Non inversione della formula nè reazione a distanza.

Diagnosi: distrofia muscolare progressiva, varietà di tipo Leyden-Moebius.

Caso IV. — T. A., di anni 15. *An. familiare*: Un fratello minore (4 anni) presenta pseudo-ipertrofia dei polpacci; tuttavia non accusa alcun disturbo. Un fratello della madre, pare avesse delle note di distrofia muscolare. Un fratello della nonna materna è morto a 33 anni affetto da una grave atrofia muscolare.

An. personale. — Ha sofferto delle comuni malattie esantematiche dell'infanzia. A 6 anni ebbe frattura del femore sinistro.

Fin dai primi anni di vita ha presentato debolezza agli arti inferiori, deambulazione incerta, facili cadute. Già a 6 anni i muscoli della coscia presentavano ipotrofia, mentre i muscoli della sura avevano assunto un volume notevole. A 7 anni, dopo l'immobilizzazione in apparecchio gessato, si accentuarono le atrofie e le pseudo-ipertrofie.

Iniziò ipotrofia ai muscoli della spalla e del braccio. A 12 anni fu ricoverato in Clinica Pediatrica e fu dimesso dopo 5 mesi di degenza in condizioni pressochè immutate. L'anno seguente fu ricoverato in questa clinica: erano già allora iniziate retrazioni agli arti inferiori. Comparvero equinismo bilaterale.

E. O. — La lingua presenta tremore e qualche contrazione fascicolare. Notevole atrofia dei muscoli pettorali. Atrofia del m. del cinto scapolare. È presente accentuata lordosi dorsale. Atrofia dei muscoli del braccio, pseudo ipertrofia dei muscoli della eminenza tenare e ipotenare. Atrofia dei glutei, quadricipite letteralmente inesistente. Muscoli della sura lievemente pseudo-ipertrofici. Riflessi: assenti il tricipitale e il patellare, presenti gli achillei.

Esame delle urine: creatinuria persistente; creatinina 0,27 ‰.

Esame del sangue: Hb. 70; globuli rossi 4.600.000; globuli bianchi 6.600 v. gl. 0,77.

Resistenze globulari: 0,36 - 0,48.

Ricambio emoglobinico: unità Terwen eliminata nelle 24 ore; 661 I. E. 6,9.

Es. elettrodiagnostico: ipoeccitabilità galvanica e faradica al cinto scapolare e pelvico.

Diagnosi: distrofia muscolare progressiva; varietà del tipo Leyden-Moebius.

Caso V. — F. P., di anni 6.

An. personale. — Ha sofferto di bronco-polmonite a 3 e a 6 anni. La presente malattia è iniziata con segni di debolezza muscolare all'età di 6 anni. I parenti notarono la presenza di ipotrofie al braccio e lo sottoposero a visita all'ambulatorio neuropsichiatrico della clinica universitaria e ne fu posta la diagnosi di distrofia muscolare progressiva. Indi il paziente è stato ricoverato in questo Istituto.

E. O. — Ipotrofia lieve del deltoide; ipotrofia spiccata dei muscoli della sura. Deambulazione quasi normale. È presente solamente una stancabilità ed una facilità alle cadute. Corsa impossibile.

Esame delle urine: creatinuria persistente; creatininuria inferiore alla norma 0,30 ‰.

Esame del sangue: Hb. 70; globuli rossi 3.890.000; globuli bianchi 7.000; v. gl. 0,89.

Resistenze globulari 0,34 - 0,44.

Ricambio emoglobinico: unità Terwen eliminata nelle 24 ore; 710 I. E. 8,29.

Esame elettrodiagnostico: modica ipoeccitabilità dei muscoli del cinto scapolare e pelvico; non reazione degenerativa.

Diagnosi: distrofia muscolare progressiva, varietà del tipo Duchenne.

Caso VI. — V. G., di anni 15. *An. familiare*: Uno zio materno è ricoverato in un manicomio. È demente precoce e pare presenti fenomeni di atrofia muscolare. La madre ed una sorella presentano reazione miopatica alla cronassia.

An. personale. — A due anni ebbe bronco-polmonite; a 4 anni morbillo. Dopo la broncopneumonite fu notato che il paziente camminava con qualche incertezza e cadeva assai facilmente. Negli anni seguenti i muscoli della spalla e del braccio si fecero ipotrofici, i muscoli della sura viceversa aumentarono assai di volume. Peggiorò gradatamente negli anni successivi: camminava a stento sulle punte dei piedi a gambe divaricate. Comparvero retrazioni a 12 anni a carico dei muscoli del braccio, della coscia e della gamba. Il piede si fece equino. Ha fatto cure di glicocolla due anni fa (10 gr. al giorno per un mese) e ne ebbe un vantaggio effimero. Da un anno non può lasciare il letto.

E. O. — Decubito in posizione seduta, accoccolata, obbligato. Muscoli del viso assai compromessi. Presenta « visus trasversus »: la palpazione dei muscoli della faccia dà la sensazione della pseudo-ipertrofia. Pettorali atrofici. Pseudo-ipertrofia del tricipite bracheale; pseudo-ipertrofia del deltoide. Pseudo-ipertrofia dei glutei e dei muscoli della coscia e del polpaccio. Estensione completa degli arti impossibile. Mancano i riflessi tricipitale e patellare; achillei presenti pronti.

Esame urine: creatinuria persistente; creatinuria inferiore alla norma (0,57 ‰).

Esame del sangue: Hb. 92, globuli rossi 4.550.000; globuli bianchi 5.550; v. gl. 1.

Resistenze globulari: 0,36-0,48.

Ricambio emoglobinico: unità Terwen eliminata nelle 24 ore 1152; I. E. 9,32.

Esame elettrodiagnostico: normale, l'eccitabilità dei muscoli dipendenti dal facciale; modica ipoeccitabilità del cinto scapolare sinistro. Non reazione degenerativa. Ugualmente si comportano i muscoli del polpaccio.

Diagnosi: distrofia muscolare progressiva, varietà del tipo Landouzy-Déjérine.

Caso VII. — D. S., di anni 18. *An. familiare*: Uno zio materno presenta fatti atrofici della muscolatura.

An. personale. — Ha sofferto delle comuni malattie esantematiche dell'infanzia e di tre angine. A dieci anni cominciò a presentare debolezza agli arti superiori e lieve impaccio nella deambulazione. Contemporaneamente cominciarono a manifestarsi fenomeni di ipotrofia a carico del singolo scapolare. A 14 anni era comparsa notevole ipotrofia a carico dei muscoli del braccio e della coscia. L'anno successivo il paziente che aveva ricevuto la diagnosi di distrofia muscolare progressiva non poteva ormai più camminare. Anche gli arti superiori sono ormai pressochè aboliti nella loro funzione da circa un anno.

E. O. — Soggetto deperito in discrete condizioni di sanguificazione. Atrofia pressochè completa del muscolo deltoide e degli altri muscoli del cinto scapolare. Muscolo tricipide e bicipide bracheale notevolmente atrofizzato. Muscoli glutei ipotrofici come pure il quadricipide surale. I gastrocnemi sono solo lievemente aumentati di volume però alla palpazione appaiono costituiti da masse pseudo-ipertrofiche. Deboli i riflessi tricipitale e patellare, è ben conservato il riflesso achilleo.

Esame delle urine: creatinuria persistente; creatininuria (0,50 ‰).

Esame del sangue: Hb. 85; globuli rossi 4.200.000; globuli bianchi 6.800; valore globulare 1.

Resistenze globulari: 0,36 - 0,44.

Ricambio emoglobinico: unità Terwen eliminate nelle 24 ore; 514 I. E. 3,1.

Esame elettrodiagnostico: ipoeccitabilità bilaterale dei muscoli del cinto scapolare pelvico. Non reazione degenerativa. Uguale reperto ai muscoli del polpaccio.

Diagnosi: distrofia muscolare progressiva, varietà giovanile di Erb.

Caso VIII. — P. R., di anni 12.

An. personale. — A due anni di età il paziente ebbe bronco-polmonite da cui guarì dopo breve convalescenza. Fin d'allora fu notato che il paziente camminava con qualche difficoltà e che facilmente cadeva. A 4 anni ebbe morbillo ed episodi malarici, e fu notato in seguito che il paziente presentava notevole aumento di volume rispetto alla norma dei due polpacci. Negli anni seguenti ai muscoli del braccio e della coscia compariva ipotrofia. Attraverso parecchie oscillazioni del suo stato funzionale il paziente ha raggiunto l'età attuale senza presentare ulteriori peggioramenti dello stato obiettivo.

E. O. — Deltoide pseudo-ipertrofico. Lieve ipotrofia del bicipide e tricipide brachiale. Pseudo-ipotrofia lieve dei muscoli glutei e pseudo-ipertrofia assai evidente dei muscoli gastrocnemi. Quadricipide surale ipotrofico. Riflessi presenti (tricipitale, patellare, achilleo).

Esame delle urine: creatinuria persistente; creatinuria sotto la norma 0,35 ‰.

Esame del sangue: Hb. 85; globuli rossi 3.780.000; globuli bianchi 7.800.

Resistenze globulari: 0,38 - 0,48.

Ricambio emoglobinico: unità Terwen eliminate nelle 24 ore; H 641, I. E. 5,80.

Esame elettrodiagnostico: ipoeccitabilità galvano-faradica più accentuata ai muscoli del bacino. Non reazione degenerativa nè reazione a distanza.

Diagnosi: distrofia muscolare progressiva, varietà del tipo Duchenne.

Caso IX. — S. O., di anni 9. *An. familiare.* Un fratello di anni 12 presenta distrofia muscolare progressiva del tipo Leyden-Moebius.

An. personale. — Il paziente fin dai primi anni di vita ha presentato stancabilità e difficoltà nella deambulazione con notevole facilità a cadere a terra. Fin dai primi anni di vita il paziente presentava i polpacci di notevole volume. Le pseudo-ipertrofie si sono andate facendo più evidenti estendendosi al deltoide e anche ai glutei. Due anni fa ha sofferto di pertosse. Da circa un anno il paziente cammina con molta difficoltà, però in determinati periodi la deambulazione è discreta.

E. O. — Apparato muscolare: deltoide pseudo-ipertrofico, tricipide bracheale ipotrofico, lieve pseudo ipertrofia delle eminenze tenare ed ipotenare. Pseudo-ipertrofia bene apprezzabile ai muscoli glutei. Gastrocnemi considerevolmente pseudo-ipertrofici. Piede in atteggiamento di lieve equinismo.

Esame delle urine: nulla di notevole se si esclude creatinuria persistente, e creatininuria in feriore alla norma 0,47 ‰.

Ricambio emoglobinico: unità Terwen eliminate nelle 24 ore; 1992 I. E. 16.
Resistenze globulari: 0,36 - 0,46.
Esame del sangue: Globuli rossi 4.450.000. Globuli bianchi 8.500. Hb. 67. Valore globulare.
Esame elettrodiagnostico: ipoeccitabilità bilaterale ai muscoli del cinto scapolare e pelvico e a quelli del polpaccio. Non reazione degenerativa nè reazione a distanza.
Diagnosi: distrofia muscolare progressiva varietà del tipo Duchenne.

Caso X. — D. O., di anni 12. *An. familiare*: Un fratello minore è affetto da distrofia muscolare progressiva del tipo Duchenne.
An. personale. — Nei primi anni di vita il paziente ha presentato morbillo e pertosse. La presente malattia è iniziata all'età di 4 anni allorchè si presentò ipotrofia dei muscoli del bacino e del quadricipide accompagnata da diminuzione dell'efficienza muscolare e seguita negli anni successivi da ipotrofia e debolezza nei muscoli del cinto scapolare. Il paziente non ha mai presentato lesioni del tipo pseudo-ipertrofico. Le lesioni muscolari hanno avuto un decorso progressivamente ingravescente e due anni fa il paziente non poteva ormai più camminare mentre poteva compiere solo scarsi movimenti con le braccia. In questi ultimi tempi si è notato un'ulteriore progressione delle atrofie.
E. O. — Muscoli del cinto scapolare in preda ad atrofia assai spiccata. Ipotrofia dei muscoli glutei. Atrofia gravissima del muscolo quadricipide, polpacci atrofici, con retrazione che mantengono gli arti inferiori in semi-flessione. Riflessi tricipitale e patellare non provocabili, achilleo presente, debole.
Esame delle urine: creatinuria persistente; creatininuria bassa 0,60 ‰.
Esame del sangue: Hb. 73; globuli rossi 4.100.000; globuli bianchi 9.000; Hb. 73. Valore globulare.
Resistenze globulari: 0,36 - 0,46.
Ricambio emoglobinico: unità Terwen eliminate nelle 24 ore; H 403 I. E. 4,8.
Esame elettrodiagnostico: ipoeccitabilità galvanofaraldica bilaterale più accentuata a sinistra. Non reazione degenerativa. Non reazione a distanza.
Diagnosi: distrofia muscolare progressiva, varietà del tipo Leyden-Moebins.

Caso XI. — M. B., di anni 12. *An. familiare*: La madre presenta alla cronassia reazione miopatica. Un fratellino minore è affetto da distrofia muscolare progressiva.
An. personale. — A 7 anni ha sofferto di difterite e pertosse, a 8 anni di morbillo. A 9 anni il paziente ha cominciato a presentare difficoltà nel salire le scale ed una spiccata lordosi lombare. Tali fatti si sono accentuati fino a 10 anni, dopo di che il paziente ha presentato una stazionarietà che dura tuttora.
E. O. — La deambulazione è in parte ben conservata e presenta ipotrofia dei muscoli glutei e dei muscoli del cinto scapolare e del braccio mentre i polpacci sono lievemente pseudo-ipertrofici.
Esame delle urine: creatinuria persistente; creatininuria bassa 0,68 ‰.
Esame del sangue: Hb. 75; globuli rossi 3.980.000; globuli bianchi 6.500; Hb. 75; valore globulare 0,91.
Resistenze globulari: 0,32 - 0,34.
Ricambio emoglobinico: unità Terwen eliminate nelle 24 ore; 326 I. E. 2,64.
Esame elettrodiagnostico: ipoeccitabilità galvano-faraldica più spiccata nei muscoli del bacino. Assenza di reazione degenerativa e di reazione a distanza.
Diagnosi: distrofia muscolare progressiva del tipo Leyden-Moebius.

La terapia pancreatica fu attuata nei nostri pazienti con tutte le avvertenze che tale cura richiede e dopo aver accertato in essi, mediante opportuni esami, l'esistenza di un deficit certo della digestione pancreatica e conseguentemente del bilancio azotato. Nello svolgimento ulteriore della cura attraverso controlli eseguiti giornalmente da A. M. De Orchi, sia del metabolismo basale che dell'azoto urinario, ci si assicurò, sia delle caratteristiche variazioni di questi coefficienti (vedi Meldolesi e Coll.) (5), che dagli esami sistematici delle feci, che il preparato somministrato era in grado di esercitare effettivamente

un'azione terapeutica in quanto riusciva a normalizzare la digestione delle sostanze proteiche. Il preparato da noi scelto e che venne usato per tutta la durata delle ricerche fu un estratto pancreatico di maiale (pancreas pepsina Richter) per il quale avemmo garanzia di digestione normalizzatrice attraverso indagini sistematiche; la quantità giornaliera di pancreas pepsina somministrata è stata di 90 goccie, divise fra i tre pasti principali in dosi frazionate; quantità elevata che non ha mai dato inconvenienti. I pazienti furono in tutto il periodo di terapia, tenuti a dieta costante ricca di sostanze proteiche: di carne pestata, uova, formaggi, latte; limitata da farinacei, povera di grassi, generosa di frutta e di verdure crude.

Tutti i nostri miopatici furono tenuti in istudio per 30-45 giorni e durante tale periodo furono eseguiti ripetuti dosaggi di bilina nelle feci e nelle urine; con tutte le altre determinazioni sul sangue necessarie per calcolare l'indice bilinico e valutare il ricambio mioglobinico; in tre casi potemmo invece eseguire una sola determinazione di controllo dell'indice bilinico dopo due mesi di cura.

*
* *

I valori dell'indice bilinico che gli amiotrofici in istudio presentavano prima della cura erano nella maggior parte dei casi assai alti per cui bene si prestavano a studiare le modificazioni che la terapia da noi attuata vi induceva; e in 8 casi su 11 potemmo infatti constatare modificazioni notevolissime nel senso di una cospicua riduzione del quantitativo di biline eliminate.

Il caso 9° che presentava un indice di 16 è sceso con la cura alla cifra 3; ancora più probativi appaiono i risultati riguardanti i miopatici 2°, 4°, 5°, 6° e 8°, in cui furono eseguite numerose determinazioni, dalle quali fu possibile tracciare una grafica dei valori osservati.

Nel caso 4° si assistè ad una caduta progressiva del valore dell'indice bilinico da 7,9 a valori che in cinque successive determinazioni oscillarono fra 2,2 e 0,70. Il caso 6° ci offre l'esempio di una discesa dei valori più graduale, ma certo non meno netta, mentre una caduta nettissima e rapida si può osservare nei dati che riguardano i malati 5° e 8°. Nella grafica del caso 6° la curva decrescente è interrotta da una cuspide che però è ben lontana dal valore iniziale 9,32 perchè non raggiunge nemmeno il valore 5 ed è seguita da valori che in 4 successivi esami sempre si aggirano intorno all'unità.

Anche nel caso 10° l'indice bilinico si abbassò nettamente, ma questo caso non vogliamo annoverarlo fra i più dimostrativi perchè il valore iniziale non era fra i più alti (indice bilinico 4,8, U. T. 403) e perchè eseguimmo un solo dosaggio dopo 40 giorni di cura.

Gli altri tre casi pur presentando un periodo di cura spesso valori assai bassi, hanno avuto un comportamento che non ha permesso di disegnare una curva di valori così caratteristica come nei malati sopradetti, ed i valori bassi che ripetutamente sono stati riscontrati vengono annullati da innalzamenti dell'indice bilinico, per cui in questi tre casi (1°, 3°, 7°) il trattamento non ha indotto modificazioni uniformi: e molto evidenti.

Degli 11 casi trattati cinque hanno dunque avuto una diminuzione della bilinia intestinale, che si è mantenuta stabile attraverso ripetuti esami, per circa un mese di osservazione e tre altri in cui fu eseguita una sola determinazione dopo circa due mesi di cura, presentarono pure una netta diminuzione dell'indice bilinico.

*
* *

L'effetto della terapia sul metabolismo mioglobinico è apparso quasi immediato nei nostri pazienti e rimandiamo alle grafiche dei casi 2°, 5° e 6° da cui risulta che già dopo pochi giorni di cura si ha una caduta notevolissima della bilinia fecale ed anche se portiamo la nostra attenzione ai casi 1°, 3° e 7° che hanno presentato risultati incerti, noi troviamo tuttavia che l'inizio della cura ha coinciso con una diminuzione marcata della eliminazione di biline. Qualche giorno più tardi lo stesso energico effetto della cura si è verificato nel caso 8°, mentre nel caso 4°, la bilinia si è ridotta soltanto dopo quindici giorni di trattamento, e questo paziente presenta quindi sotto questo aspetto un comportamento che nella nostra casistica fa eccezione.

Come pronta risulta la normalizzazione del ricambio mioglobinico allorchè si inizia la somministrazione di estratti pancreatici, altrettanto pronta appare la ricomparsa della iperbilinia intestinale colla sospensione della cura.

Assai probativi ci appaiono a questo riguardo i diagrammi dei malati 5° e 8° quest'ultimo che in seguito alla terapia era sceso dall'indice bilinico 5,8 al valore 1,93, colla sospensione della cura eliminò nei giorni seguenti in media 1052 unità Terven nelle 24 ore raggiungendo un indice bilinico di 9,80. In un dosaggio della bilina eseguito 9 giorni dopo la ripresa della terapia l'indice è disceso nuovamente assai vicino l'unità.

A questo punto vogliamo fare un commento che sembra porre ancora maggiormente in luce i risultati delle nostre esperienze, e vogliamo riferirci al particolare regime dietetico tenuto dai pazienti durante la terapia pancreatica, dieta che fu assai ricca di carne. È ormai accertato dagli studi di numerosi autori (v. Micheli e Dominici) (9) che l'ingestione abbondante di carne produce un aumento della bilinia intestinale ed accelera ed attiva il ricambio emoglobinico e questa condizione di ricerca contribuisce a mettere in maggior rilievo i nostri reperti di ipobilinia in corso di trattamento pancreatico.

*
* *

L'azione normalizzatrice spiegata dalla terapia pancreatica nella distrofia muscolare progressiva sul ricambio della mioglobina non appare avere alcun rapporto degno di rilievo con lo stadio di malattia e con la gravità delle lesioni in atto, purchè si tratti di casi, come quelli scelti per le nostre esperienze, nei quali il rapporto di concatenazione fra distrofia muscolare e progressiva e alterazione pancreatica sia evidente e sicuramente dimostrabile.

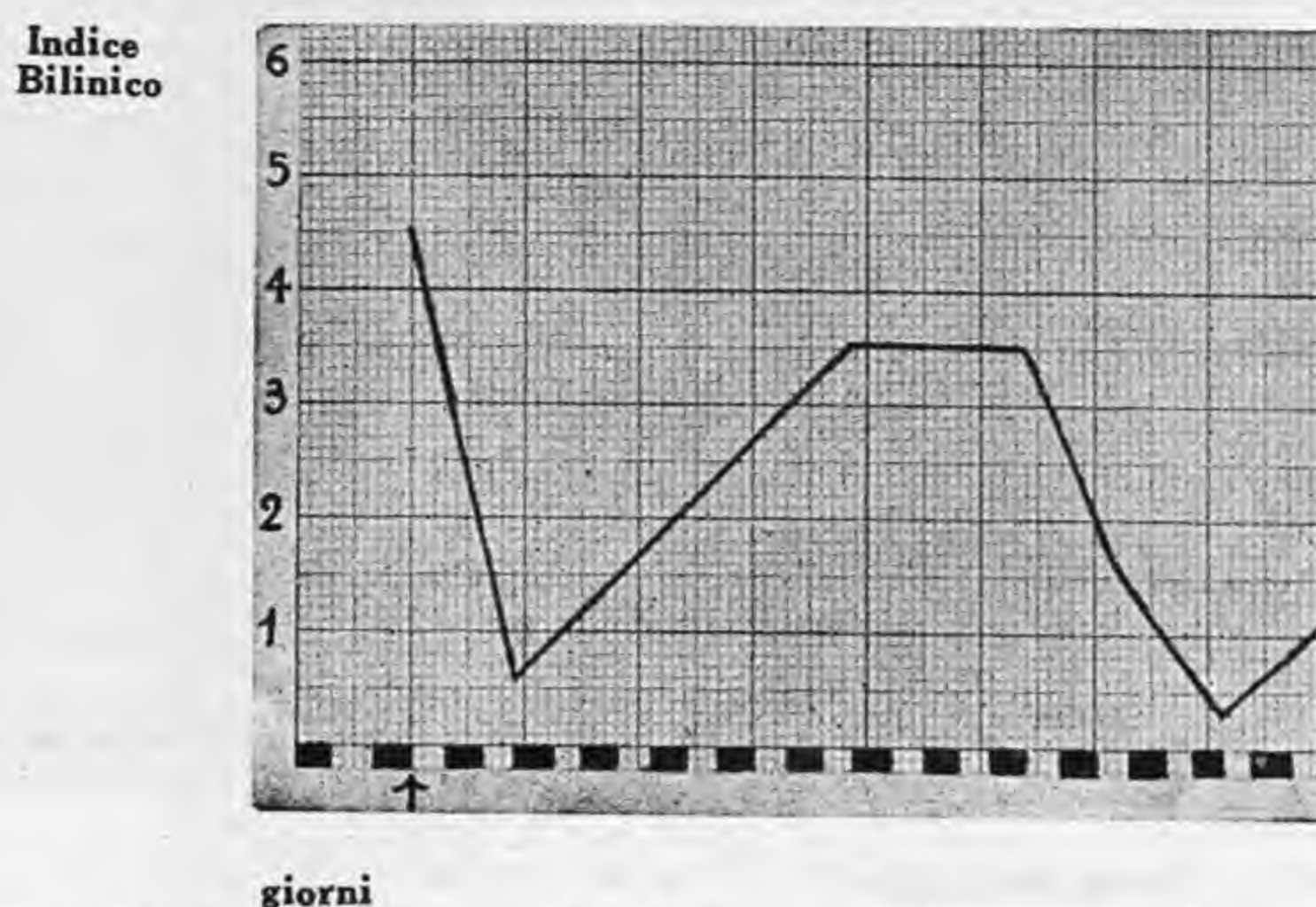
Durante la terapia pancreatica ci è stato dato di riscontrare in quasi tutti i pazienti un miglioramento subbiettivo ed obbiettivo, notevole specialmente nei malati 2°, 5°, 8°, sotto forma principalmente di maggiore ampiezza, scioltezza e resistenza nel movimento.

Anche nei casi 4°, 6°, 9° e 10°, si è verificato un sensibile miglioramento. Il malato 1° nel corso della cura, ha presentato notevoli miglioramenti, intercalati però da periodi di forte depressione funzionale.

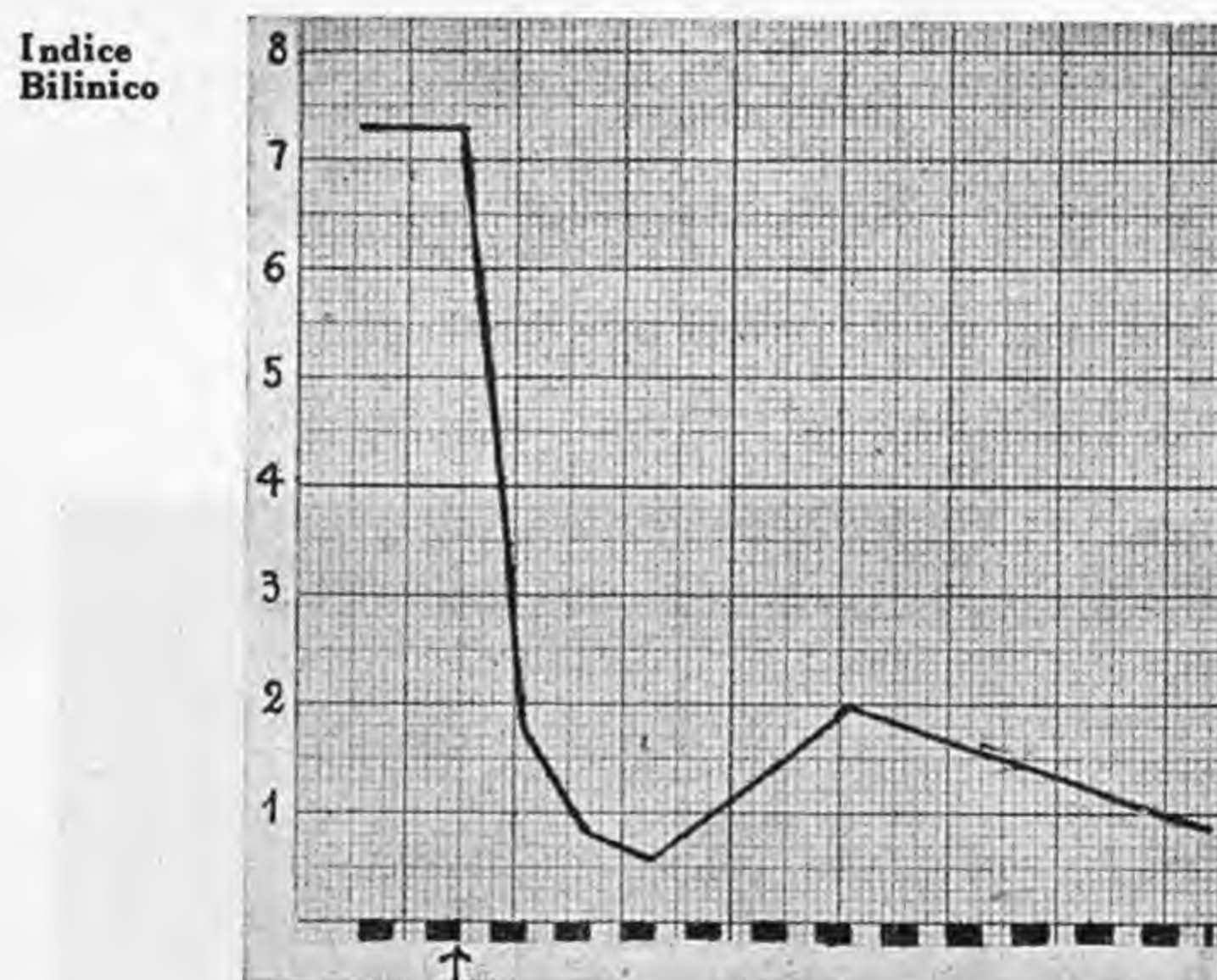
Senza eccezione alcuna, nei nostri malati allorchè si sospendeva il medicamento, già il giorno seguente veniva avvertito un senso obbiettivo di peggioramento, che trovava rispondenza in una minore efficenza della funzione muscolare specie per quanto si riferisce alla resistenza e alla fatica.

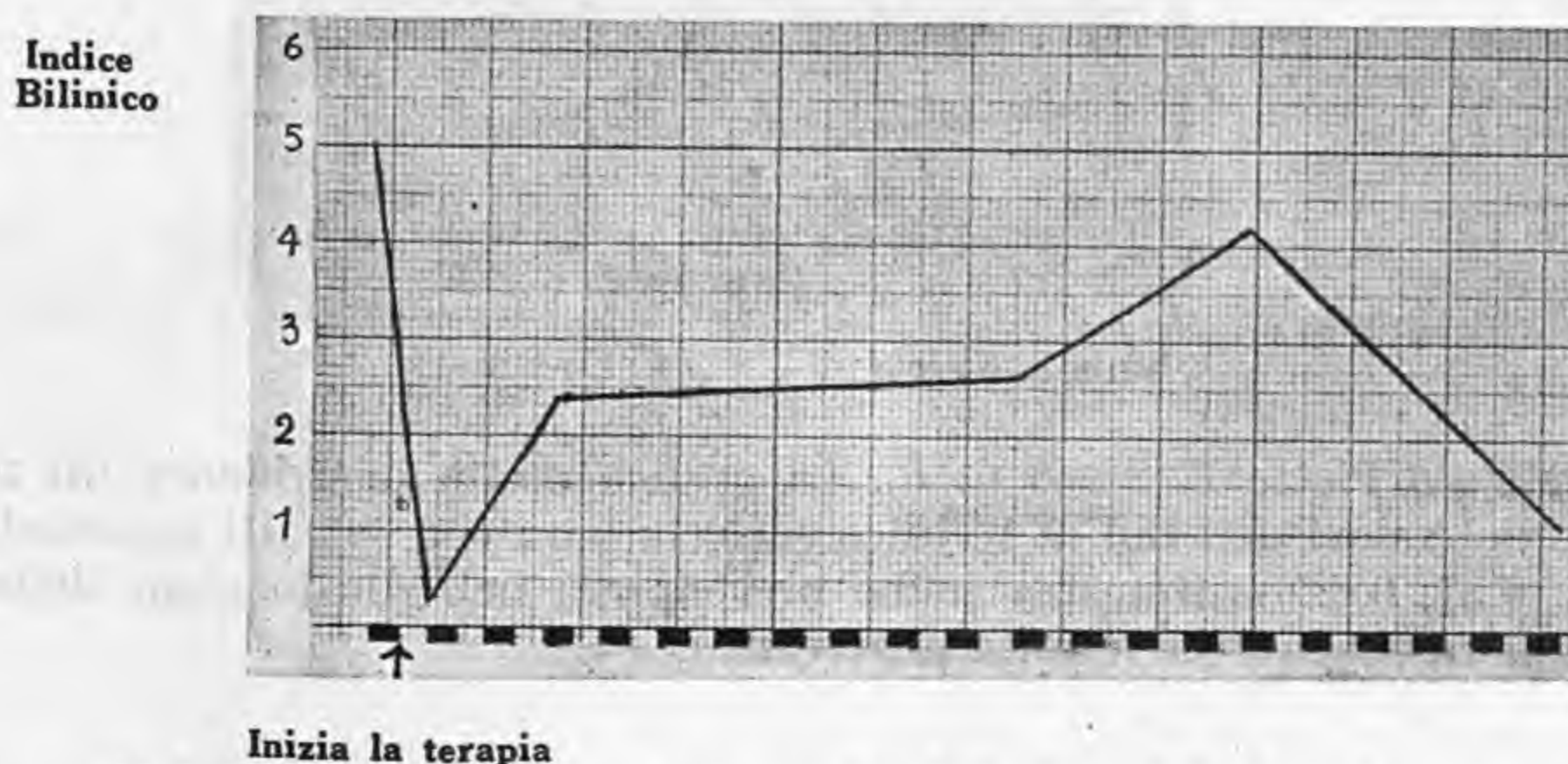
GRAFICHE RIGUARDANTI IL COMPORTAMENTO DELL'INDICE BILINICO NEI MALATI DI DISTROFIA MUSCOLARE PROGRESSIVA DURANTE IL TRATTAMENTO CON ESTRATTI PANCREATICI.

Indice Bilinico

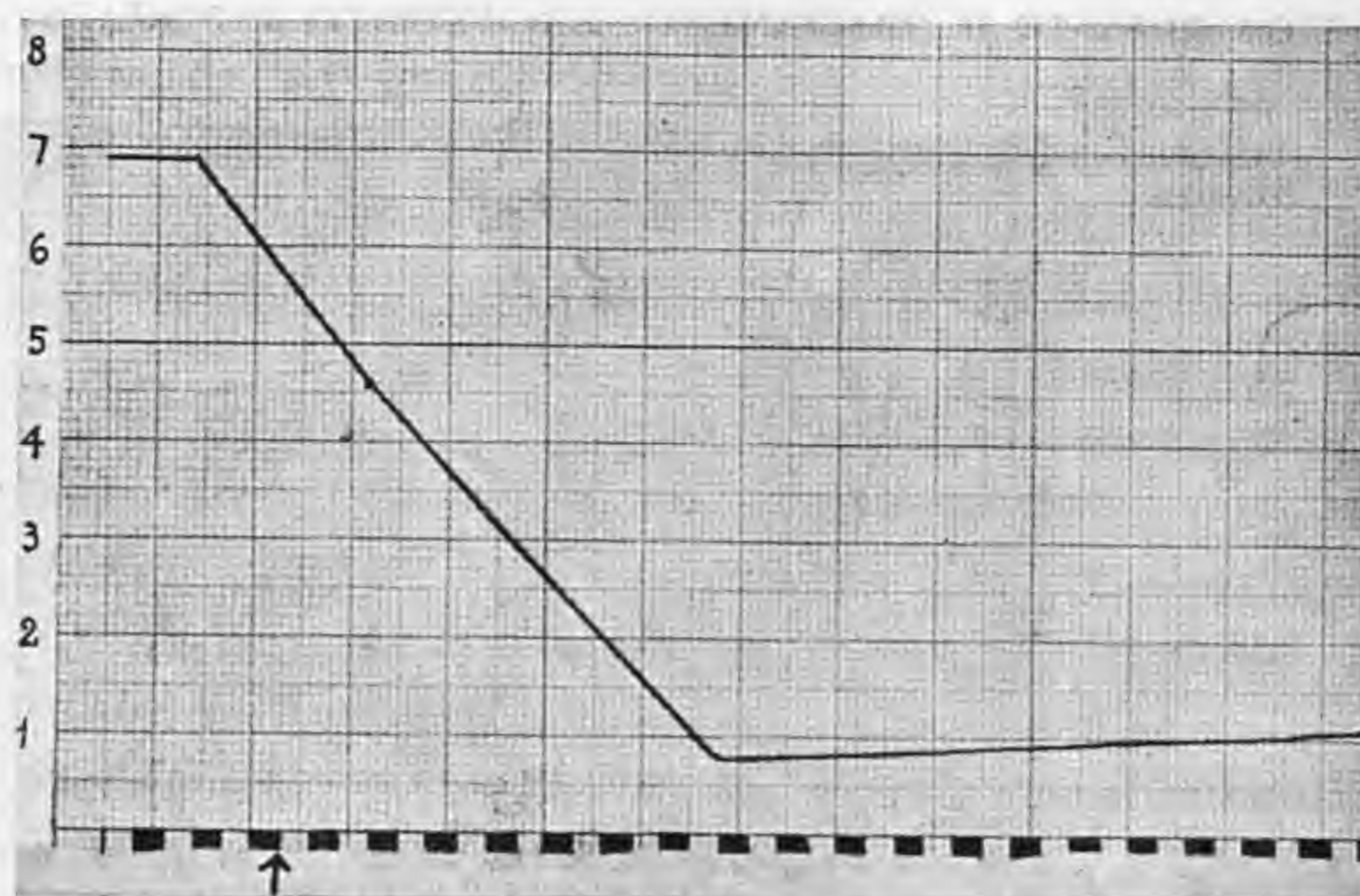
giorni

GRAFICA I. — Malato Mario S. (caso n. 1). La somministrazione di Pancreas-Pepsina viene iniziata dove indica la freccia: sono state eseguite 7 determinazioni dell'indice bilinico. Il valore dell'indice all'inizio della cura non era notevolmente alto (4,5) tuttavia in quattro successivi esami risultò nettamente inferiore (0,61, 1,60, 0,32, 1,01).

Indice Bilinico

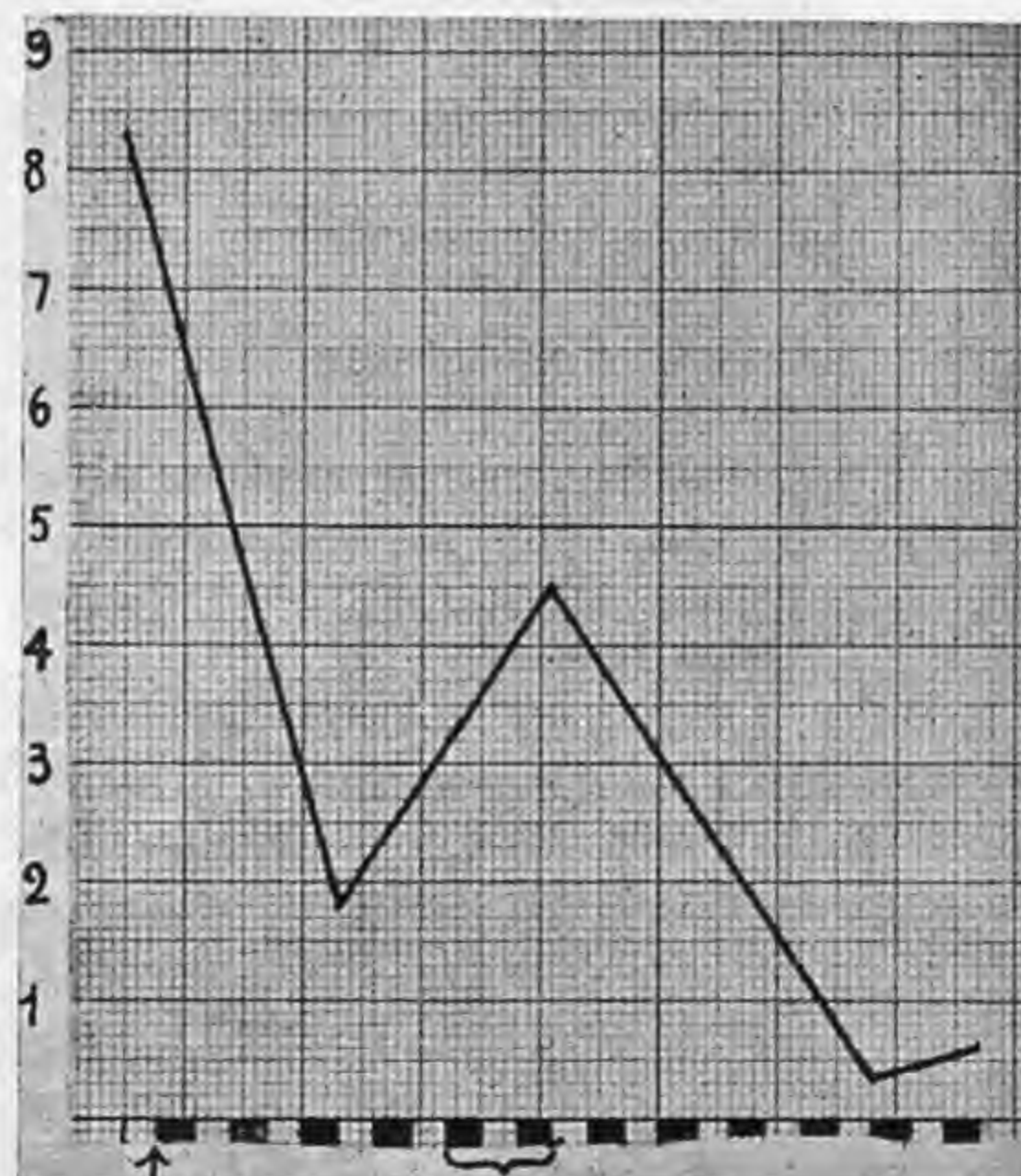
Inizia la terapia

GRAFICA II. — Malato Fario T. (caso n. 2). Prima della cura l'Indice Bilinico ha il valore 7,29; durante il trattamento i valori si aggirano attorno all'unità.

Indice Bilinico

Inizia la terapia

GRAFICA III. — Malato Francesco S. (caso n. 3). L'Indice Bilinico ha presentato ripetutamente valori bassi durante ia cura con estratti pancreatici (0,24, 2,4, 2,6, 1,1).

Indice Bilinico

Inizia la terapia

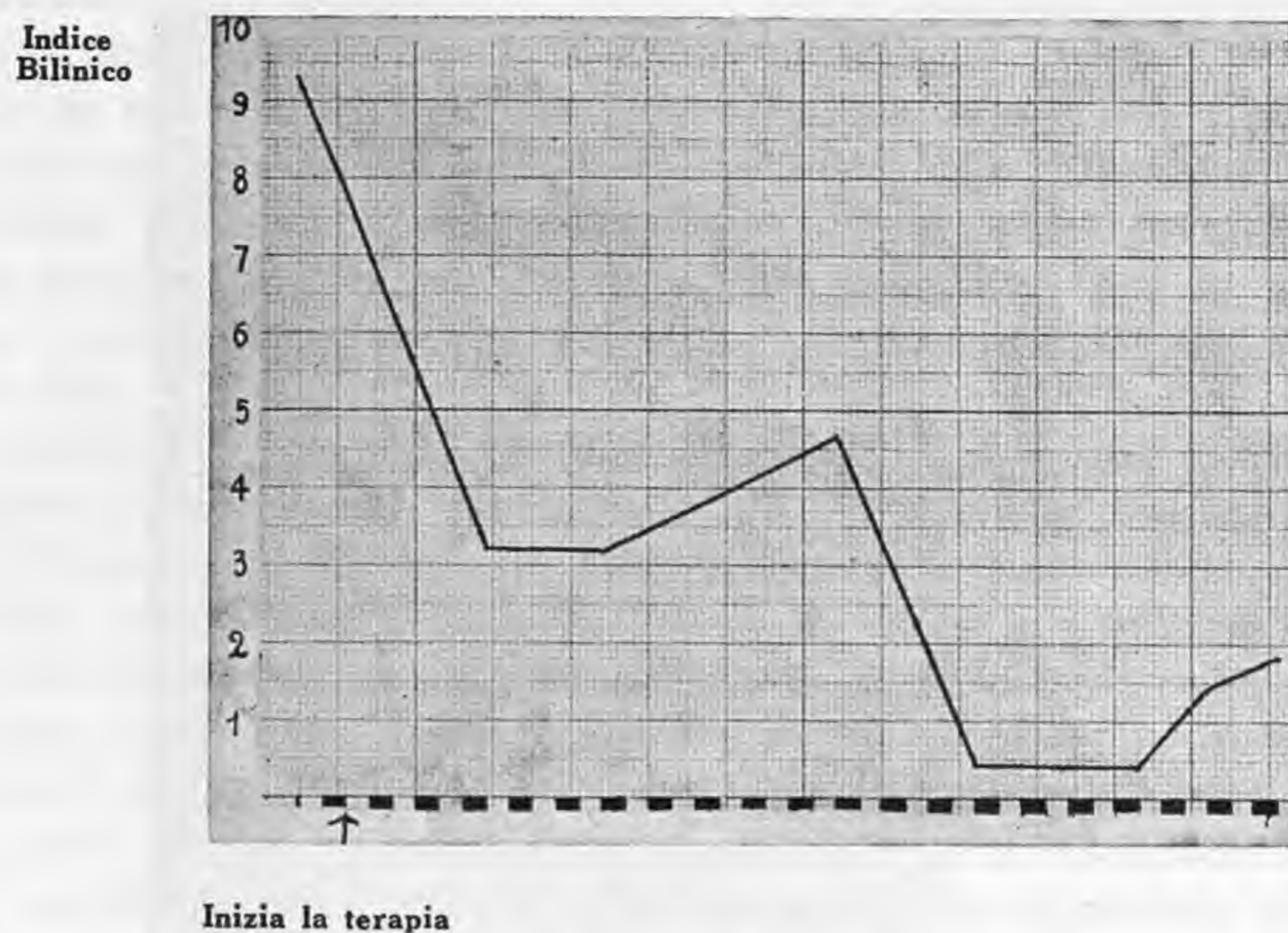
GRAFICA IV. — Malato Antonio T. (caso n. 4). L'indice Bilinico dalla cifra 6,9 è sceso dapprima a 4,59 indi a 0,80 e 1,08.

Indice Bilinico

Inizia la terapia

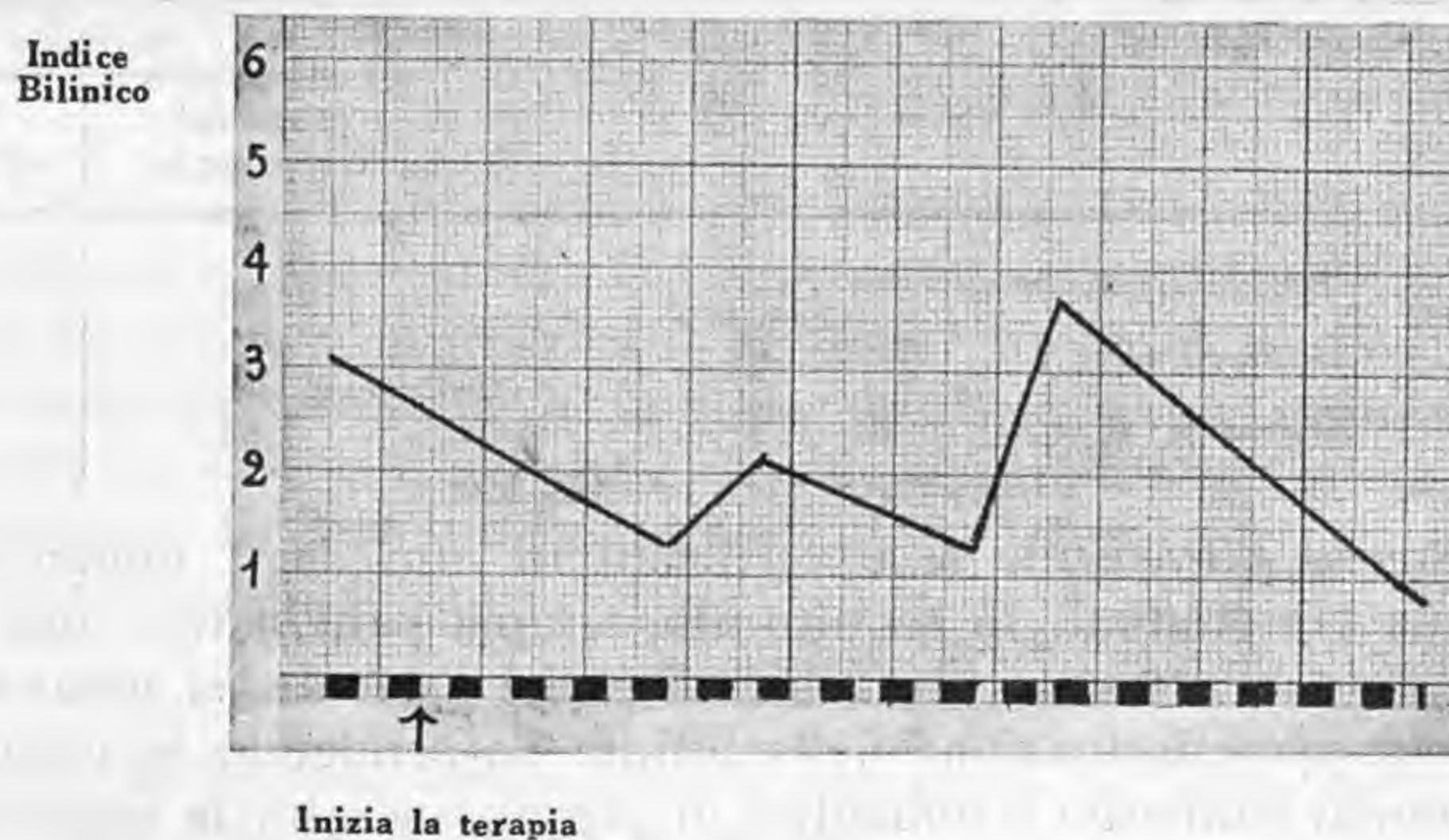
GRAFICA V. — Malato Pietro F. (caso n. 5). La grafica mette in evidenza un notevole abbassamento dei valori dell'Indice Bilinico sotto la cura con estratti pancreatici (da 8,29 fino a 1,81, 0,37, 0,62) e dimostra anche una ripresa nell'eliminazione della bilina nei giorni in cui fu sospesa la terapia pancreatica.

Indice Bilinico

10 9 8 7 6 5 4 3 2 1

Inizia la terapia

GRAFICA VI. — Vincenzo G. (caso n. 6). Dall'inizio della cura pur attraverso qualche oscillazione i valori dell'Indice Bilinico si mantengono notevolmente bassi.

Indice Bilinico

6 5 4 3 2 1

Inizia la terapia

GRAFICA VII. — Malato Secondo D. (caso n. 7). Valore iniziale basso dell'Indice Bilinico e modificazioni poco probative dei valori in seguito alla terapia.

Indice Bilinico

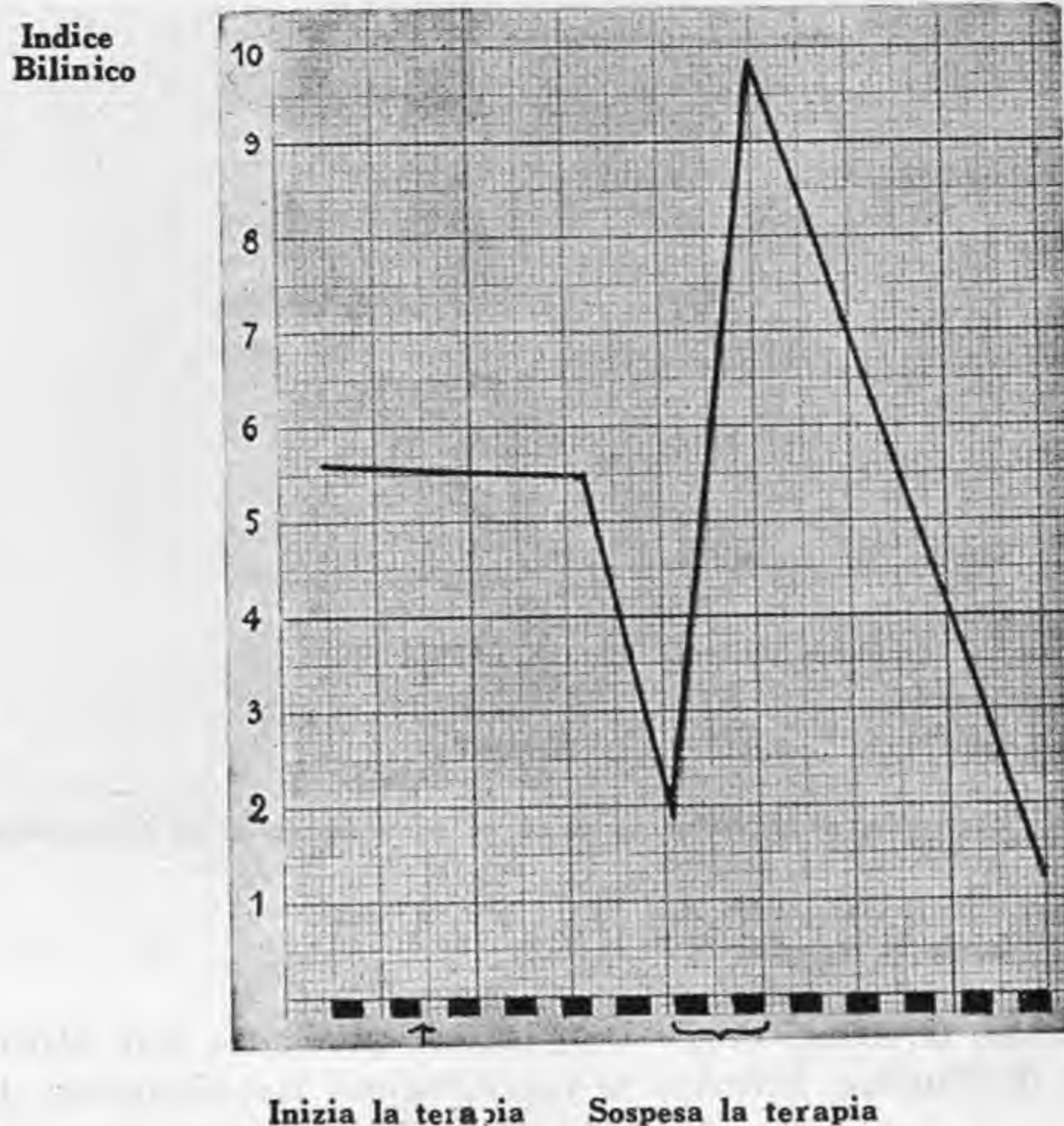
Inizia la terapia Sospesa la terapia

GRAFICA VIII. — Malato Remo P. (caso n. 8). Si osserva la caduta dei valori dell'Indice Bilinico sotto terapia pancreatica con eliminazione notevolissima di bilina in corrispondenza di un breve periodo di sospensione della cura. Successiva normalizzazione dell'Indice Bilinico colla ripresa del trattamento.

TAVOLA.

Modificazioni dell'indice emolitico nei rimanenti malati di distrofia muscolare progressiva in seguito al trattamento con estratti pancreatici.

Numero di casistica	NOME	Valori dell'indice emolitico	
		prima del Trattamento	dopo circa 40 giorni di cura
9	Sante O.	16	3
10	Domenico O.	4,8	1,5
11	Mario B.	2,64	0,54

Quanto era prevedibile si è verificato in otto degli undici malati che sono stati da noi studiati. In seguito alla terapia pancreatica, una volta ottenuto il miglioramento clinico e subbiettivo del paziente, si notava una diminuzione nella ipereliminazione delle biline. Sospendendo la cura, e comparendo fenomeni subiettivi e obbiettivi di peggioramento, la quantità della bilina eliminata saliva.

A ciò si potrebbe obbiettare che la formazione di una bilina potrebbe essere in rapporto con fenomeni di alterato chimismo digestivo, onde il formarsi di pigmenti anomali, dei quali noi non conosciamo il valore di fluorescenza e che quindi potrebbero disturbare e rendere imprecisi i nostri calcoli in base alle unità Terwen in cui vengono espresse le biline. A questa obbiezione rispondiamo:

1) che l'ipereliminazione di biline, e l'eliminazione di miobilina si riscontrano anche in individui, come i diatesici, che non presentano se non un

alterato ricambio della mioglobina, mentre la loro digestione si presenta perfettamente normale;

2) che la miobilina come Meldolesi (10) ha dimostrato e Moschella (11) ha confermato viene eliminata in grandi quantità solo nella distrofia muscolare progressiva primaria e in genere nelle sole miopatie primitive, vale a dire, con muscolatura ipocromica; alterazioni digestive gravi, pancreatiti, cisti e tumori del pancreas non si sono mai accompagnate a reperto di miobilina nelle feci;

3) secondo le ricerche di Meldolesi e Siedel la capacità di fluorescenza della miobilina è ben diversa da quella della sterco bilina poichè questo pigmento in soluzione cloroformica ha una intensità di fluorescenza molto inferiore a quella della sterco bilina tanto che Meldolesi e Siedel si esprimono con queste parole: « che se si dovesse determinare la miobilina con intensità di fluorescenza si dovrebbe usare una unità molto inferiore in quanto occorre una concentrazione di miobilina assai superiore per ottenere una fluorescenza analoga a quella di una determinata concentrazione di urobilina sintetica »;

4) la miobilina dal punto di vista chimico è un pigmento biliare, vale a dire a struttura di 4 nuclei pirrolici e perciò non può derivare se non dalla degradazione di un corpo emoglobino-simile e non da abnormi scissioni di sostanze di origine alimentare.

Eliminata l'obiezione sopra detta non resta se non porre in rapporto la diminuzione di bilina nelle feci dei miopatici primitivi in corso di terapia pancreatica, col miglioramento clinico del malato, e interpretarlo come causato da una diminuita distruzione di mioglobina in seno alla muscolatura.

*
* *

Ringrazio il prof. Gino Meldolesi, aiuto della Clinica, per avermi consigliato il tema e guidato nelle ricerche. Ringrazio la dott.ssa M. A. De Orchi delle ricerche collaterali sul metabolismo basale e sul bilancio azotato.

RIASSUNTO.

L'A. studia il comportamento dell'eliminazione delle biline in 11 ammalati di distrofia muscolare progressiva durante la terapia con fermenti pancreatici. Avendo constatata una diminuzione delle biline eliminate, l'A., che parallelamente ha osservato nei p. in cura apprezzabili miglioramenti clinici, mette in rapporto la diminuita eliminazione di biline con una normalizzazione del ricambio mioglobinico.

BIBLIOGRAFIA.

1. G. Meldolesi. *La miopatia cronica primaria progressiva.* Ed. Pozzi, Roma, 1935.
2. A. M. De Orchi. Bull. R. Acc. Med., Roma, 1937.
3. B. Mariani. Il Policlinico, Sez. Med., 1939.
4. A. Baresciutti. Minerva Med. 665, *1*, 1937.
5. G. Meldolesi. Relazione al XLIV Congr. di Med. Int., Ed. Pozzi, 1938.
6. Bompiani e Meldolesi. Policlinico, Sez. Med., 593, *43*, 1936.
7. G. Meldolesi e W. Siedel. Bull. R. Accad. Med., Roma, 1937.
8. G. Melli. Riv. di Clin. Med., 530, *28*, 1927.
9. F. Micheli e G. Dominici. Relazione al XLI Congr. della Soc. Ital. di Med. Interna. Ed. Pozzi, Roma, 1935.
10. G. Meldolesi. Minerva Med., 461, *2*, 1937.
11. A. Moschella. In corso di pubblicazione.

II.

Istituto di Clinica Medica della R. Università di Genova
Direttore: Prof. Giuseppe Sabatini

La funzione dei lipoidi e delle proteine nel determinismo dell'immunità antitubercolare

Dott. Francesco Sabatelli, assistente

I. *Proteine bacillari e lipoidi tissulari.*

Sachs e collaboratori, approfondendo le cause e le modalità della fissazione del complemento nella lue, hanno contribuito alla formazione di un'idea esatta sulla natura dei fenomeni immunitarii che si verificano in quest'affezione. La formulazione del concetto di aptene e l'elaborazione del concetto di antigene eterogenetico hanno messo in evidenza l'esistenza di due fattori (albumina eterogenea e anticorpi lipoidei) alla base di quest'importantissima reazione. Seguendo quest'ordine di ricerche, alcuni collaboratori di Sachs, e cioè Witebsky, Klingenstein e Kuhn, prepararono un antigeno che si dimostrò particolarmente adatto per la fissazione del complemento nella tubercolosi. La reazione di Witebsky, Klingenstein e Kuhn (R.W.K.K.) è stata subito provata in diverse forme morbose di natura tubercolare e, mentre nessuno ne mette in dubbio un notevole grado di specificità, non pochi asseriscono di averla trovata negativa nelle forme iniziali e negli stati agonici della malattia. Mentre rimandiamo per la tecnica di esecuzione ai lavori originali degli Autori e alle istruzioni annesse all'antigeno — oramai messo in commercio — riassumeremo brevemente l'opinione degli sperimentatori su questa nuova sierodiagnosi dell'infezione tubercolare.

De-Gaetani ha esaminato 133 sieri, dei quali 78 di soggetti affetti da tubercolosi polmonare conclamata, 15 da forme sospette, 18 da altre affezioni febbrili, 22 da altre affezioni croniche. Fra i casi di tubercolosi polmonare conclamata trovò il 94,59% di reazioni positive nelle forme in evoluzione febbrili, il 72,2% nelle forme iniziali febbrili, il 47,82% nelle forme stabilizzate apirettiche. Fra i casi di tubercolosi polmonare sospetta la positività toccava il 26,6%. L'aspecificità nei casi di altre affezioni acute o subacute raggiungeva appena l'11%, vale a dire che l'A. ebbe modo di osservare solo due casi positivi, uno dei quali rappresentato da linfogranulomatosi maligna. I casi negativi erano rappresentati da forme gravissime, con estesa

distruzione polmonare e tossiemia d'alto grado. La reazione negativa era, perciò dovuta ad anergia.

Moretti ha provato la R.W.K.K. su 100 sieri di soggetti non portatori di lesioni tubercolari polmonari e ha trovato, escludendo dal computo 16 casi di sierositi, il 21,4% di reazioni aspecifiche.

Gabbi ha trovato la reazione positiva nelle forme gravi polmonari con reperti clinici e radiologici evidenti e con escreato positivo, incerta nelle forme iniziali. Egli non ne mette in dubbio la specificità, ma le nega qualunque valore pratico.

Moretti non la ritiene utile per la diagnosi delle forme iniziali o extrapolmonari, mentre invece la ritiene utile per la prognosi, in quanto ha osservato che nelle forme di tubercolosi attiva e progressiva anergica la reazione risulta negativa e quasi nella totalità dei casi l'exitus ne seguiva a breve distanza (162 casi di tubercolosi e 124 di altre affezioni).

Babudieri e Jacopino, dopo aver provato la reazione su sieri di sangue di numerosi pazienti affetti da tubercolosi e da altre forme morbose, pervengono a risultati analoghi. Essi hanno anche seguito l'andamento della reazione su un lotto di cavie infettate « con 1/2 cc di una sospensione molto densa di bacilli tubercolari umani virulenti » ed ebbero i seguenti risultati:

1) dopo 15 giorni 5 cavie diedero risultati ancora negativi; in un caso si notava già una parziale inibizione in due provette;

2) dopo 25 giorni si ebbero 4 risultati negativi; 3 con parziale inibizione in parecchie provette e 2 nettamente positivi;

3) dopo 30 giorni si ebbero 8 reazioni positive e 2 negative, delle quali una diventò positiva dopo 48 giorni.

Risultati molto importanti per la pratica ed attendibili per scrupolosità d'esperimento sono stati ottenuti da De Francesco su sieri di ammalati di tubercolosi renale chirurgica. La reazione è stata praticata in 44 casi di tubercolosi accertata al tavolo anatomico, con la prova biologica e con esami precedenti mediante la ricerca del b.di Koch nelle urine, nonchè mediante l'uropielografia discendente. Per controllo fu praticata la reazione in 17 casi di forme renali sicuramente non tubercolari. Da tali ricerche è risultato che:

1) la R.W.K.K. ha mostrato una fortissima sensibilità e cioè 41 su 44, vale a dire il 91% dei casi;

2) la R.W.K.K. nei casi di controllo non si è dimostrata nettamente specifica. In 17 casi di forme renali non tubercolari si sono avuti 4 casi positivi, cioè il 24% dei casi. Va tenuto presente, però, che la scarsezza dei casi osservati non permette di stabilire una percentuale di valore assoluto, tanto più che nel 50% dei casi osservati si trattava di tumori renali maligni;

3) nei confronti con la pielografia discendente la R.W.K.K. è riuscita a mettere in evidenza l'infezione tubercolare in 10 casi nei quali o per esclusione renale o perchè trattavasi di forme iniziali di tubercolosi, l'indagine pielografica aveva dato risultati negativi;

4) la ricerca diretta del b. di Koch nelle urine degli ammalati studiati da quest'A. ha dato anch'essa una positività del 91%; il campo di reagibilità di questa ricerca non coincide però con quello della R.W.K.K. Perciò, eseguendo sistematicamente accanto all'esame batterioscopico delle urine,

la deviazione del complemento si può aumentare notevolmente il numero delle reazioni positive (secondo queste ricerche dal 91 % al 100 %);

5) in una percentuale del 50% dei casi di tubercolosi renale chirurgica, dopo 4-6 mesi dalla nefrectomia, la R.W.K.K. era ancora positiva sia pure globalmente e progressivamente in grado minore. Ciò potrebbe confermare l'ipotesi che nello stesso soggetto coesistano molto spesso focolai tubercolari a carico d'altri organi, come pure può essere interpretata come una persistente variazione sanguingna, anche dopo l'asportazione del focolaio infettivo.

Oreto ha studiato il comportamento della R.W.K.K. nelle forme di tubercolosi ossea e articolare in diversi periodi di evoluzione. Egli ne ha concluso che la R.W.K.K. nelle forme di tubercolosi chirurgica avanzata da una positività piuttosto spiccata, mentre è negativa nelle forme iniziali.

Rordorf ha paragonato, esaminando 158 sieri di tubercolosi e di altre affezioni morbose, la R.W.K.K, con la reazione di deviazione del complemento con l'antigeno metilico di Boquet e Nègre semplice e attivato con fenolo, secondo le indicazioni di Ninni. Egli ne conclude che tutte e tre le reazioni sono sufficientemente specifiche (1 caso di aspecificità su 52), ma non troppo sensibili. Infatti su 105 sieri di malati di tubercolosi polmonare o di altri organi, in fase avanzata o iniziale, ha ottenuto: 1) con l'antigeno di Boquet-Nègre 38 casi positivi (35,7%) 2) con l'antigeno di R.W.K.K. 34 casi positivi (32,3%); 3) con l'antigeno di Boquet-Nègre attivato con fenolo al 2%,50 casi positivi (47%).

Montagnini, usando l'antigeno di R.W.K.K. con aggiunta di una soluzione di acido fenico al 2% ha trovato che nei casi di tubercolosi conclamata evolutiva la positività della reazione sale dal 76,50 % all'87 %, nei casi di tubercolosi stabilizzata dal 68% al 76%, nei casi di tubercolosi iniziale micronodulare dal 14 al 52%. I casi aspecifici salgono soltanto dal 4 al 7%. Eseguendo la reazione sulla sola frazione globulinica estratta dal siero con una corrente di CO_2 la positività sale dal 33% al 75%, ma anche l'aspecificità sale dal 5 al 60%.

Höring ha eseguito la R.W.K.K. e la Klopstock-Neuberg sia su sieri di tubercolotici che su sieri di soggetti-controllo. L'antigeno di R.W.K.K. si è dimostrato alquanto più sensibile. Nell'asma bronchiale ha trovato una percentuale piuttosto alta di reazioni positive in assenza di processi tubercolari clinicamente attivi. Su 54 casi si ebbero 13 reazioni positive e 13 dubbie.

Brants ha trovato una forte positività nei lebbrosi (70 su 76), sebbene in alcuni il titolo degli anticorpi fosse alquanto più debole.

Blumenthal ha trovato una positività del 91% nelle forme essudative della tubercolosi polmonare. Le forme produttive cirrotiche mostrano anche una spiccata reattività, mentre non si verifica altrettanto per le forme essenzialmente fibrotiche. Nella tubercolosi ossea, delle articolazioni e della pelle, e principalmente nella cachessia tubercolare, la reazione risulta per lo più negativa.

Hamel ed Horster esaminando un vasto materiale tubercolare e di controllo, hanno potuto confermare l'alta specificità e sensibilità della reazione. I casi aspecifici raggiungono appena il 2%.

Nagell su 64 casi di tubercolosi polmonare aperta ebbe con la R.W.K.K. e con la Meinicke 41 casi positivi, 19 negativi e 3 dubbi. In questa casistica le reazioni aspecifiche rappresentano il 7,14%.

Beck e Schedtler su 151 sieri di tubercolotici, riscontrarono la R.W.K.K. positiva nel 63,4 %. I casi aspecifici rappresentavano il 3,5 %.

Ernst ha trovato su 758 casi di tubercolosi polmonare attiva una percentuale di positività del 62%. La positività aumenterebbe con l'estendersi e la durata della malattia. Nei pazienti che trovavansi al secondo stadio di Ranke (stadio di generalizzazione) la reazione è riuscita, quasi senza eccezione, negativa; mentre per lo più positiva è stata nei casi di tisi polmonare isolata terziaria degli adulti.

Terrijos e Fuenta Hita hanno sperimentato la R.W.K.K. con i seguenti risultati: 1) nella tubercolosi aperta positive 61% (su 13 casi); 2) nella tubercolosi chiusa positive 54% (su 48 casi); non tubercolosi positive 48% (su 29 casi). Tre casi dell'ultimo gruppo avevano anche una R. W. positiva.

Ioshio Aoki, in base all'esame di 263 sieri ha trovato queste percentuali di positività: 80,9% nella tubercolosi attiva; 41,9% nella tubercolosi inattiva 60,7% nella pleurite; 26,8% nella tubercolosi sospetta; 25% nella tubercolosi extra-polmonare; 6,9% nei casi-controllo. Quest'A. ha trovato che usando bacilli della tubercolosi bovina ed aviaria ed altri bacilli acido-resistenti (per es. Timotee-bazillen) nella preparazione dell'antigene di R.W.K.K., non si modifica per nulla il risultato della reazione. Però, con le prove di assorbimento di Castellani si osservò, che, mentre i bacilli tubercolari legano totalmente gli antigeni fissatori del complemento, i Timotee-bazillen ne lasciano libera una parte.

Schlesmann modificando in tal modo la reazione ha avuto una positività del 63,4% su 350 casi di tubercolosi polmonare, del 52% su 61 casi di tubercolosi degli altri organi,del 8,3% su 96 casi di malattie polmonari, dell'8,8% su 183 casi di malattie di non tubercolari degli altri organi.

Di Marco ha eseguito su 330 sieri la R.W.K.K. (antigene parziale) e la reazione di fissazione del complemento secondo Petragnani, cioè con antigeno totale. Di questi sieri 52 appartenevano a pazienti affetti da tubercolosi, 278 a malati di affezioni non tubercolari. La positività delle reazioni coi due antigeni è risultata pressochè uguale, mentre maggiore si è addimostrata la specificità con quello di Petragnani. Va notato, però, che l'A; ha diretto le sue esperienze non su forme di tubercolosi conclamata, bensì su un gruppo di malattie tubercolari (polisierosite, forme con diffusione ematogena ecc.) in cui gli anticorpi rivelabili con la fissazione del complemento farebbero difetto o quasi. Per quanto riguarda la maggior quota di aspecificità che sembrerebbe spettare all'antigeno di R.W.K.K. l'A. stesso ammette che « resta sempre da stabilire se nella maggior parte dei casi di malattie non tubercolari, non esista anche una « spina » di tubercolosi non rivelabile alla più attenta osservazione clinica ». Tra le malattie tubercolari, come si è detto, 23 casi hanno reagito positivamente con i due antigeni, 47 con un solo antigeno. L'uso dei due antigeni, però sarebbe utile ai fini pratici, come nella R. W.

Witebsky e Klingenstein hanno sperimentato su 20.000 casi il proprio antigeno e ne hanno dedotto che la reazione risulta positiva nell'85% dei casi di tubercolosi polmonare, mentre è scarsamente positiva nella tubercolosi degli altri organi. Le reazioni positive aspecifiche non superano il 2-4% dei casi. Secondo Klingenstein la positività nella tubercolosi ossea è ancora del 33%, mentre nella tubercolosi, della pelle la positività è rara. Le forme tubercolari con diffusione ematogena presentano, per lo più, reazione negativa.

Da tutto quanto è stato esposto si può dedurre che la R.W.K.K. è fortemente specifica e notevolmente sensibile. Le statistiche variano per quanto riguarda la specificità entro termini molto ampii, inquantochè alcune sono state eseguite su pochi casi (meno di 100), mentre altre, come per es. quelle degli AA., sono state eseguite su un numero di casi veramente imponente. Gli A.A. che hanno esaminato almeno 300 sieri registrano dei gradi di specificità e di sensibilità molto vicini a quelli di Witebsky, Klingenstein e Kuhn.

Per lo scopo delle nostre ricerche abbiamo preferito scegliere l'antigeno di W.K.K. Era nostra intenzione condurre una serie di esperimenti sulle cause della positività della R.W.K.K. seguendo il metodo seguito a suo tempo da Sachs, Witebsky, Klopstock, Brandt ed altri per indagare sulla natura della fissazione del complemento nella lue. Avevano, perciò, bisogno di un antigeno parziale dotato di un alto grado di specificità, e, poichè l'antigeno di W.K.K. corrisponde appunto a queste due esigenze, l'abbiamo preferito ad altri antigeni totali, sebbene dotati di alto grado di specificità. Difatti Sachs e collaboratori hanno condotto i loro esperimenti su estratti alcoolici di organi animali.

Secondo Witebsky, Klingenstein e Kuhn questa reazione è una vera reazione fra antigeni ed anticorpi. Era anche questa l'opinione di Wassermann allorchè scoprì che mediante l'uso di estratti di organi sifilitici riusciva a fissare il complemento del siero di sangue di soggetti sifilitici. I lavori di Landsteiner, Müller, Pötzl di Vienna, Levaditi e Yamanouchi di Parigi, Porges e Meier di Berlino, resero noti due fatti nuovi e cioè che: « le sotanze attive negli organi si erano dimostrate solubili in alcool; per di più si erano potuti ottenere dei reattivi adatti per la R.W. estraendo con alcool organi di indifferente origine, sifilitici e non sifilitici, e perfino organi animali. Frattanto Sachs e Rondoni avevano stabilito che la « capacità reattiva degli estratti dipende non solo dalla loro natura chimica, ma è altresì funzione del loro stato chimico-fisico ». D'altra parte in base a nuove scoperte la R.W. si andava dimostrando come un complesso di fenomeni, che in parte, presentavano il carattere di anticorpi, in parte quello delle reazioni colloidali. L'elaborazione del concetto di « aptene », avvenuta nel 1921 per opera di Landsteiner, fu il punto di partenza che portò alla soluzione della dibattuta questione. Gli apteni, come si sa, sono dei componenti dell'antigeno, che hanno la proprietà di reagire in vitro con gli anticorpi, ma non in vivo, vale a dire nell'organismo non sono di per se stessi capaci di formare anticorpi. Landsteiner notò che gli estratti di antigeni complessi possono immunizzare se sono iniettati assieme ad antigeni albuminoidei eterogenei; di conseguenza gli fu facile dimostrare che gli apteni diventano antigeni completi se si iniettano assieme ad antigeni albuminoidei eterogenei, cioè mediante il procedimento dell'immunizzazione combinata. Nacque allora il quesito se fossero apteni gli estratti alcoolici degli organi che si usano per la sierodiagnosi della sifilide, quesito che fu risolto affermativamente in quantochè fu possibile ottenere sieri che reagivano come sieri umani WaR positivi, da conigli iniettati con miscele di siero di maiale e estratti alcoolici di organi animali. In tal modo, secondo Sachs, resta stabilito che la R.W. è una reazione di anticorpi. Resta ancora da stabilire la genesi di tali anticorpi. Si tratta, cioè, di anticorpi spirochetici o di anticorpi formatisi dalla distruzione del tessuto nel focolaio morboso,

cioè di auto-anticorpi? La teoria degli auto-anticorpi fu sostenuta da Weil, Braun e da A. v. Wassermann; d'altra parte F. Klopstock, Gaehtgens, Hecht e Witebsky dimostrarono l'esistenza degli anticorpi spirochetici. Sachs ritiene che non si possa escludere che gli anticorpi reagenti con gli apteni ubiquitarii si possano formare come conseguenza della distruzione dei tessuti. Il componente albuminoideo eterogeneo sarebbe fornito dalle spirochete, laddove l'aptene-estratto alcoolico sarebbe fornito dal tessuto distrutto.

Ulteriormente dalla stessa scuola di Sachs furono ottenuti sieri immuni W.R positivi trattando i conigli con sieri di maiale e lecitina del commercio (Merck) per via endovenosa. Detti sieri reagivano nella prova in vitro fortemente con estratti d'organo e in grado meno forte con lecitina. Per contro gli anti-sieri ottenuti iniettando estratti alcoolici d'organo al posto della lecitina, reagivano fortemente con estratti alcoolici d'organo e poco o nulla con la lecitina, usati come antigeni nella prova di fissazione del complemento. Ora nell'estratto d'organo esiste della lecitina, nella lecitina Merck esistono certamente delle impurità; se, malgrado ciò, l'anti-siero-estratto d'organo reagisce poco con la lecitina, bisogna ammettere che la formazione di anticorpi lecitinici venga limitata dall'azione immunizzante di altre frazioni lipoidee contenute nell'estratto d'organo, secondo l'ormai ammesso principio della concorrenza degli antigeni. Adoperando una particolare soluzione di colesterina colloidale preparata da Klopstock particolarmente adatta per la fissazione del complemento e la flocculazione, abbiamo visto che sia gli anti-sieri-lecitina, sia gli antisieri- estratto d'organo reagiscono più o meno fortemente anche con la colesterina. Inoltre anche in questo caso, mediante l'immunizzazione combinata (colesterina + siero di maiale) fu possibile ottenere anti-sieri corrispondenti. Ulteriori esperimenti hanno dimostrato che nella formazione degli anticorpi lipodei, l'individualità chimica dei lipoidi ha una funzione importantissima. Infatti mediante trattamento preventivo degli anti-sieri-lecitina con lecitina, viene soppressa totalmente l'azione dell'anti-siero; mentre mediante trattamento preventivo dello stesso anti-siero con colesterina rimane un residuo di funzione anti-corpale che si manifesta con la lecitina, ma non più con la colesterina.

Witebsky e Klingenstein adoperando sieri che reagivano positivamente sia con antigeni tubercolari che con antigeni sifilitici, sono riusciti a privarli di una di queste proprietà mettendoli a contatto rispettivamente con estratti alcoolici di cuore di bue o con bacilli tubercolari, senza che la positività verso l'altro antigeno ne rimanesse menomata. Parimenti sieri fissanti il complemento in presenza di antigeno gonococcico e bacilli tubercolari furono privati di una di queste proprietà mettendoli a contatto rispettivamente con gonococchi e bacilli tubercolari, oppure sieri che reagivano positivamente con antigeno di cuore di bue e gonococchi, furono resi positivi per uno di questi due antigeni mettendoli a contatto con l'uno o l'altro antigeno.

Cuccia ha ripetuto gli esperimenti di Sachs sull'uomo, riuscendo a produrre anti-sieri per l'antigeno di cuore di bue, iniettando a pazienti W.R. negativi e assolutamente indenni da lue, una miscela di leticina e siero di cavallo per via ipodermica. Bisogna tener presente che a Sachs stesso non è riuscito di ottenere anti-sieri per l'antigeno di cuore di bue iniettando i conigli sottocute. Il siero di cavallo, poi, ha dimostrato un'attività scarsa e ritardata, in confronto al siero di maiale. Gli stessi reagenti iniettati contemporaneamente, ma separatamente per via endovenosa non producono lo stesso effetto.

Finalità e tecnica degli esperimenti

È stato nostro intendimento riuscire a produrre nel coniglio anti-sieri capaci di reagire positivamente con l'antigeno di Vitebsky-Klingenstein e Kuhn per la tubercolosi. Nel corso di queste esperienze oltre a stabilire l'essenza del processo immunitario antitubercolare, avremo potuto stabilire o meno la natura aptenica dell'antigeno di Witebsky-K-K. Ci è parso utile seguire la via tracciata dalla scuola di Heidelberg e perciò abbiamo formulato le seguenti ipotesi che ci dovevano seguire da guida nelle nostre esperienze.

La positività del siero del tubercolotico per la R.W.K.K. può essere dovuta:

1) A proteine eterogenee (corpo del b. di Koch).

2) A lipoidi tissulari (auto-anticorpi generatisi nel focolaio morboso).

3) Ad ambedue i fattori, analogamente a quanto avviene nella lue.

4) A proteine tissulari (auto-anticorpi generatisi nel focolaio morboso).

5) A lipoidi eterogeni cioè bacillari e ciò tenendo conto della parte importante che i lipoidi hanno nella costituzione del corpo bacillare e della composizione esclusivamente lipoidea dell'antigeno di W.K.K..

Come proteine bacillari abbiano scelto alcuni tipi di tubercolina e cioè: la Tubercolina vecchia di Koch, l'emulsione bacillare e il Partigeno (I.S.M.).

Tenendo conto che il corpo del bacillo di Koch è composto anche di un gruppo carboidrato abbiamo ripetuto l'esperimento con Esotubercolina spenta. Allo scopo quindi di usare il corpo del bacillo di Koch in toto abbiamo adoperato un antigeno tubercolare da germi disintegrati (A.T.G.D.) e precisamente il vaccino Maragliano; nonchè un vaccino preparato con germi attenuati e cioè il B.C.G.. Per indagare l'azione degli anticorpi lipoidei, anzichè iniettare estratti alcoolici di organi, data l'identità d'azione e il suo contenuto in colesterina, abbiamo iniettato Lecitina per uso endovenoso. Le dosi di Tubercolina da noi usate erano volutamente basse e ciò sia per evitare reazioni aspecifiche, sia perchè la via scelta era quella endovenosa. Abbiamo diluito ciascuna fiala di tubercolina 33 volte tenendo conto del peso medio del coniglio e di quello dell'uomo. I conigli erano iniettati 5 volte con 3 giorni di intervallo fra un'iniezione e l'altra. Il salasso per la reazione veniva eseguito subito prima dell'inizio dell'esperimento, 24 ore dopo e 7 giorni dopo l'ultima iniezione.

Eseguendo la R.W.K.K. sul siero di sangue del coniglio abbiamo osservato una forte positività e cioè in tutte e sei le diluizioni dell'antigeno. Non si trattava di potere anti-complementare, ma di vera e propria positività. Detta positività permaneva anche diluendo maggiormente il siero in esame. Soltanto alla diluizione di 1:24 si avevano reazioni negative.

Il sangue veniva prelevato direttamente dal cuore. Prelevando il sangue dall'orecchio abbiamo osservato delle positività fortissime e cioè fino a 1:96, fatto che può essere attribuito al leggero strato di xilolo che si cospargeva sull'orecchio allo scopo di facilitare la presa del sangue. Poichè prelevando sangue dal cuore si ottenevano sieri limpidissimi e senza nessun inconveniente a carico dell'animale, abbiamo scelto quest'ultima via.

Per avere un criterio dell'intensità del fenomeno abbiamo eseguito la R.W.K.K. su sei diluizioni di siero e cioè a 1/3; 1/6; 1/24; 1/48; 1/96 e mettevano ciascuna di queste a contatto con le sei diluizioni di antigeno, come prescritto.

TABELLA I.

Animale iniettato 5 volte per via endovenosa con 1 cc. di Tubercolina S. B. (vecchia di Koch curativa) in dosi progressivamente crescenti da gr. 0.000.000.03 a gr. 0.000.000.15 (aumentando ogni volta di gr. 0.000.000.03).

Diluizione del siero in esame	Inibizione dell'emolisi a varie diluizioni d'antigeno					
	Dil-madre	1/3	1/9	1/27	1/81	1/243
1/3	++++	++++	++++	++++	++++	++++
1/6	++++	++++	++++	++++	++++	++++
1/12	++++	++++	++++	++++	++++	++++
1/24	----	----	----	----	----	----
1/48	----	----	----	----	----	----
1/96	----	----	----	----	----	----

In questo caso l'inibizione dell'emolisi non differiva da quella avutasi prima del trattamento.

TABELLA II.

Animale iniettato 5 volte per via endovenosa con 1 cc. di miscela contenente le stesse dosi di Tubercolina S. B. di cui sopra + 4 ctg. di Lecitina.

Diluizione del siero in esame	Inibizione dell'emolisi a varie diluizioni d'antigeno					
	Dil-madre	1/3	1/9	1/27	1/81	1/243
1/3	++++	++++	++++	++++	++++	++++
1/6	++++	++++	++++	++++	++++	++++
1/12	++++	++++	++++	++++	++++	++++
1/24	+++-	++--	++--	----	----	----
1/48	----	----	----	----	----	----
1/96	----	----	----	----	----	----

In questo caso dopo 24 ore si aveva una discreta inibizione dell'emolisi nella diluizione 1/24 (già negativa nella prova preventiva) con la 1ª diluizione dell'antigeno, che però diminuiva d'intensità nelle successive diluizioni dell'antigeno stesso fino ad annullarsi nelle ultime tre. Dopo una settimana l'inibizione dell'emolisi era uguale a quella avutasi prima del trattamento.

TABELLA III.

Animale iniettato con 1/2 cc. di Emulsione bacillare 5 volte per via endovenosa in dosi progressivamente crescenti da gr. 0.000.000.003 fino a gr. 0.000.000.015 (aumentando ogni volta di gr. 0.000.000.003).

Diluizione del siero in esame	Inibizione dell'emolisi a varie diluizioni d'antigeno					
	Dil-madre	1/3	1/9	1/27	1/81	1/243
1/3	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +
1/6	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +
1/12	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +
1/24	— — — —	— — — —	— — — —	— — — —	— — — —	— — — —
1/48	— — — —	— — — —	— — — —	— — — —	— — — —	— — — —
1/96	— — — —	— — — —	— — — —	— — — —	— — — —	— — — —

In questo caso l'inibizione dell'emolisi non differiva da quella avutasi prima del trattamento.

TABELLA IV.

Animale iniettato 5 volte per via endovenosa con 1 cc. di miscela contenente le stesse dosi di emulsione bacillare di cui sopra + 4 ctg. di Lecitina.

Diluizione del siero in esame	Inibizione dell'emolisi a varie diluizioni d'antigeno					
	Dil-madre	1/3	1/9	1/27	1/81	1/243
1/3	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +
1/6	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +
1/12	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +
1/24	+ + + —	+ + — —	+ + — —	+ — — —	— — — —	— — — —
1/48	— — — —	— — — —	— — — —	— — — —	— — — —	— — — —
1/96	— — — —	— — — —	— — — —	— — — —	— — — —	— — — —

In questo caso aveva una discreta inibizione dell'emolisi nella diluizione 1/24 (già negativa nella prova preventiva) con la 1ª diluizione d'antigeno, che però diminuiva d'intensità nelle successive diluizioni fino ad annullarsi nelle ultime due. Dopo una settimana l'inibizione dell'emolisi era uguale a quella avutasi prima del trattamento.

TABELLA V.

Animale iniettato 5 volte per via endovenosa con dosi progressivamente crescenti di Partigeno. Dato che quest'antigeno non viene preparato in dose progressiva furono fatte 5 diluizioni in modo che la 1ª dose iniettata corrispondesse a cc. 0.03, la 2ª a cc. 0.06, la 3ª a cc. 0.12, la 4ª a cc. 0.25, la 5ª a cc. 0.50 della serie I (N. A. R.).

Diluizione del siero in esame	Inibizione dell'emolisi a varie diluizioni d'antigeno					
	Dil-madre	1/3	1/9	1/27	1/81	1/243
1/3	++++	++++	++++	++++	++++	++++
1/6	++++	++++	++++	++++	++++	++++
1/12	++++	++++	++++	++++	++++	++++
1/24	----	----	----	----	----	----
1/48	----	----	----	----	----	----
1/96	----	----	----	----	----	----

In questo caso l'inibizione dell'emolisi non differiva da quella avutasi prima del trattamento.

TABELLA VI.

Animale iniettato 5 volte per via endovenosa con una miscela contenente le stesse dosi di Partigeno di cui sopra + ctg. di Lecitina.

Diluizione del siero in esame	Inibizione dell'emolisi a varie diluizioni d'antigeno					
	Dil-madre	1/3	1/9	1/27	1/81	1/243
1/3	++++	++++	++++	++++	++++	++++
1/6	++++	++++	++++	++++	++++	++++
1/12	++++	++++	++++	++++	++++	++++
1/24	----	----	----	----	----	----
1/48	----	----	----	----	----	----
1/96	----	----	----	----	----	----

In questo caso l'inibizione dell'emolisi non differiva da quella avutasi prima del trattamento.

TABELLA VII.

Animale iniettato 5 volte per via endovenosa con A. T. G. D. Il contenuto di un tubo capillare veniva diluito in 33 cc. di soluzione fisiologica.

La 1ª iniezione corrispondeva a cc. 0,12 della predetta diluizione, la 2ª a cc. 0.25, la 3ª a cc. 0.50, la 4ª a cc. 0.75, la 5ª a 1 cc.

Diluizione del siero in esame	Inibizione dell'emolisi a varie diluizioni d'anligeno					
	Dil-madre	1/3	1/9	1/27	1/81	1/243
1/3	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +
1/6	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +
1/12	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +
1/24	+ + + +	+ + + —	+ + + —	+ + — —	+ + — —	+ + — —
1/48	+ + — —	+ + — —	+ + — —	+ — — —	— — — —	— — — —
1/96	— — — —	— — — —	— — — —	— — — —	— — — —	— — — —

In questo caso dopo 24 ore è stata osservata una forte inibizione dell'emolisi. Dopo una settimana l'inibizione dell'emolisi era uguale a quella avutasi prima del trattamento.

TABELLA VIII.

Animale iniettato 5 volte per via endovenosa con 1 cc. di miscela composta di A.T.G.D. alle diluizioni di cui sopra + 4 ctg. di Lecitina.

Diluizione del siero in esame	Inibizione dell'emolisi a varie diluizioni d'antigeno					
	Dil-madre	1/3	1/9	1/27	1/81	1/253
1/3	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +
1/6	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +
1/12	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +
1/24	+ + — —	+ + — —	+ — — —	+ — — —	+ — — —	+ — — —
1/48	+ + — —	+ + — —	— — — —	— — — —	— — — —	— — — —
1/96	+ + — —	— — — —	— — — —	— — — —	— — — —	— — — —

In questo caso l'inibizione dell'emolisi è avvenuta in tutte le diluizioni di siero, ma in grado notevolmente minore che nell'esperimento precedente. Dopo una settimana l'inibizione dell'emolisi non differiva da quella avutasi prima del trattamento.

TABELLA IX.

Animale iniettato 5 volte per via endovenosa con dosi progressive di E. T. F. ottenute diluendo 33 volte le prime dosi della 1ª serie (cc. 0.05; cc. 0.10; cc. 0.15; cc. 0.20; cc. 0.25).

Diluizione del siero in esame	Inibizione dell'emolisi a varie diluizioni d'antigeno					
	Dil-madre	1/3	1/9	1/27	1/81	1/243
1/3	++++	++++	++++	++++	++++	++++
1/6	++++	++++	++++	++++	++++	++++
1/12	++++	++++	++++	++++	++++	++++
1/24	----	----	----	----	----	----
1/48	----	----	----	----	----	----
1/96	----	----	----	----	----	----

In questo caso l'inibizione dell'emolisi non differiva da quella avutasi prima del trattamento.

TABELLA X.

Animale iniettato 5 volte per via endovenosa con una miscela composta di dosi progressive di E. T. F. come sopra + 4 ctg. di Lecitina.

Diluizione del siero in esame	Inibizione dell'emolisi a varie diluizioni d'antigeno					
	Dil-madre	1/3	1/9	1/27	1/81	1/243
1/3	++++	++++	++++	++++	++++	++++
1/6	++++	++++	++++	++++	++++	++++
1/12	++++	++++	++++	++++	++++	++++
1/24	----	----	----	----	----	----
1/48	----	----	----	----	----	----
1/96	----	----	----	----	----	----

In questo caso l'inibizione dell'emolisi non differiva da quella avutasi prima del trattamento.

TABELLA XI.

Animale iniettato 5 volte per via endovenosa con dosi progressive di vaccino B. C. G. da cc. 0.10 a cc. 0.50 prelevati dalla dose unica per bovino.

Diluizione del siero in esame	Inibizione dell'emolisi a varie diluizioni d'antigeno					
	Dil-madre	1/3	1/9	1/27	1/81	1/243
1/3	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +
1/6	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +
1/12	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +
1/24	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +
1/48	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +
1/96	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +

In questo caso si è osservato arresto completo dell'emolisi a tutte le diluizioni sia nei campioni prelevati 24 ore dopo l'ultima iniezione sia in quelli prelevati una settimana dopo.

TABELLA XII.

Animale iniettato 5 volte per via endovenosa con dosi progressive di vaccino B. C. G. da cc. 0.10 a cc. 0.50 prelevati dalla dose unica per bovino + 4 ctg. di Lecitina.

Diluizione del siero in esame	Inibizione dell'emolisi a varie diluizioni d'antigeno					
	Dil-madre	1/3	1/9	1/27	1/81	1/243
1/3	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +
1/6	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +
1/12	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +
1/24	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +
1/48	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +
1/96	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	— — — —

In questo caso l'inibizione dell'emolisi è avvenuta ugualmente in modo totale in tutte le diluizioni d'antigeno eccettuato che nell'ultima con l'ultima diluizione di siero.

Conclusioni

1) La Tubercolina S.B. (vecchia di Koch curativa) e l'Emulsione bacillare iniettate da sole nel coniglio non provocano la formazione di anticorpi atti a fissare il complemento in presenza dell'antigeno W.K.K..

2) Le stesse Tubercoline, nel procedimento di immunizzazione combinata (con lecitina), provocano nella prova eseguita a 24 ore di distanza dall'ultima iniezione un lieve arresto di emolisi. Quest'arresto non è più registrabile nelle prove eseguite con sieri prelevati a una settimana di distanza dall'ultima iniezione. A questo fenomeno manca il carattere della persistenza che da Sachs è ritenuto *conditio sine qua non* per essere attribuito a formazione di anticorpi. È, perciò, da ritenersi una reazione di labilità.

3) Il Partigeno e l'Esotubercolina non provocano la formazione di anticorpi nè da soli nè mediante il procedimento dell'immunizzazione combinata.

4) L'A.T.G.D. provoca un arresto di emolisi di grado superiore a quello prodotto dalle tubercoline vecchia e nuova+Lecitina, ma anche in questo caso manca il carattere della persistenza.

5) L'azione dell'A.T.G.D. non viene rinforzata dalla Lecitina, ciò che ci fa supporre che i lipoidi tissulari (al posto dei quali abbiamo iniettato la Lecitina, data l'ormai ammessa identità d'azione) non entrino nel giuco della fissazione del complemento nella tubercolosi.

6) Il Vaccino da germi attenuati (B.C.C.) da solo ed unitamente a Lecitina provoca totale arresto di emolisi persistente anche dopo una settimana dall'ultima iniezione. In questo caso soltanto si può parlare di formazione di anticorpi. Il fatto per cui nell'ultima diluizione di siero dell'animale sottoposto al procedimento dell'immunizzazione combinata non si è avuto arresto di emolisi in presenza dell'ultima diluizione di antigeno conferma ciò che abbiamo detto a proposito dello stesso fenomeno verificatosi con l'A.T.G.D.+Lecitina, che cioè i lipoidi tissulari non entrano nel giuoco della fissazione del complemento nella tubercolosi.

Poichè il Vaccino B.C.G. è costituito da germi vivi, non sappiamo quali meccanismi abbia messo in moto per determinare questo fenomeno immunitario. In base alle presenti ricerche sappiamo che non si tratta nè di auto-anticorpi lipoidei generatisi nel focolaio morboso, nè di proteine bacillari, nè di carboidrati bacillari. Rimane da considerare l'immunizzazione combinata lipoidi bacillari+autoanticorpi di natura proteica generatisi nel focolaio morboso.

BIBLIOGRAFIA.

1. Babudieri B. e Jacopino L. Riv. di Patologia dell'app. respiratorio, I, 49-67, 1932.
2. Beck e Schedtler. Klin. Wschr., H. 33, 1933.
3. Blumenthal. Tagung der Dtsch. Tuberkulose Gesellschaft, V, 19-20, 1933.
4. Brants. Dermat. Wschr., H., 52, 1932.
5. Cuccia V. Riv. di Pat. sper., vol. I, n. 4, 1926.
6. De Francesco F. Ospedale Maggiore, 22, 261-278, 1934.
7. De Gaetani G. F. Diagnostica e Tecnica di Lab., vol. II, n. 12, 1931.
8. Di Marco I. Policlinico, Sez. Med., 44, 121-134, marzo 1937.
9. Ernst. Klin. Wschr., H., 23, 1934.
10. Gabbi G. Giorn. di Clin. medica, 13, 383, 387, 30 aprile 1932.
11. Hämel J. e Horster H. Klin. Wschr., H., 13, 1933.

12. Höring. Zbl. Tbk., Bd., 65, 1932.
13. Ioshio Aoki. Z. f. Immunitätsforsch., Bd., 85, 1935.
14. Montagnini. Riv. di Pat. e Clin. della Tubercoosi, 10. 733, 742, 31 ottobre 1936.
15. Moretti P. Giorn. di Batter. e Immun., 12, 120, 126, 1934.
16. Mussi G. Riv. di Pat. e Clin. della Tubercolosi, 8, 426, 430, 1934.
17. Nagell. Klin. Wschr. H., 27, 1933.
18. Oreto P. Giorn. di Tisiol., 201-204, 31 dicembre 1936.
19. Sachs H. *Un venticinquennio di sierodiagnosi della sifilide.* Estratto dal volume del IV Congresso Nazionale di Microbiologia, 1932.
20. Sachs H., Klopstock A. e Weil A. J. Dtsch. Med. Wschr., n. 15, 1925.
21. Id., Id., Id. Dtsch. Med. Wschr., n. 25, 1925.
22. Schlesmann. Z. f. Immunitätsf., Bd., 85, 1935.
23. Torrijos e Fuenta Hita. Rev. esp. Tbc., VII, n. 43, 1935.
24. Witebsky E., Klingenstein R. Klin. Wschr., 11, 97, 100, 16 gennaio 1932.
25. Id., Id. Erg. der ges. Tbk., 5, 123, 128, 1933.
26. Id., Id. e Kuhn. Klin. Wschr., 10, 1068-1071, 6 giugno 1931.
27. Landsteiner, Müller, Pötzl, Levaditi e Yamanouchi, Porges, Meier, Rondoni, Braun, A. v. Wassermann, F. Klopstock, Gaehtgens, Hecht. Citati da Sachs.

III.

Ospedale di S. Spirito in Sassia - Roma - Sala Baglivi
Primario: Prof. F. Bignami

L'azione dell'ipofisi anteriore sulla chetonemia nelle malattie diffuse del fegato

Prof. dott. Gaetano Borruso, aiuto e docente.

Come è noto, il fegato, sopratutto in base alle fondamentali esperienze di Embden e collaboratori (1), di Fischer e Kossow (2) ecc., fu considerato il luogo esclusivo della formazione e distruzione dei corpi chetonici e il suo contenuto in glicogeno il regolatore del ricambio di questi; ma più recenti ricerche tendono ad attribuire al detto organo solo la formazione dei corpi chetonici; la loro distruzione sarebbe operata nei reni, nei muscoli periferici, nei polmoni [Snapper e Grünbaum (3), Griesbach (4), Chaikoff e Soskin (5)].

Secondo Snapper e collaboratori (3) i grassi alifatici vengono ridotti nel fegato in corpi chetonici, questi nei reni e nella muscolatura verosimilmente in anidride carbonica e acqua.

Brentano (6) ritiene che la grandezza della formazione dei corpi chetonici del fegato sia subordinata alle esigenze della periferia, probabilmente alla glicogenolisi muscolare, della quale sarebbe espressione la creatinuria, che precede, accompagna e segue l'iperchetonomia e la chetonuria. Egli, seguendo l'opinione di Geelmuyden (7) considera i corpi chetonici come sostanze intermedie nella trasformazione dei grassi in zucchero ed ammette che l'aumentata chetogenesi nel fegato, in rapporto alla distruzione del glicogeno muscolare, esprima un tentativo dell'organismo di sostituire il glicogeno perduto nella muscolatura per mezzo della formazione di zucchero dai grassi.

Nelle malattie diffuse del fegato alcuni autori hanno trovato ipercheto-

nemia, unita o no a chetonuria, e considerata come un « segno sicuro in senso lato, di uno stato morboso del fegato » [Fischler (3)]; [Blöch (8)], Berlin e Jitz (9), Scherk (10), Seelig (11), Kugelmeann (12), Cannavò (13), Toscano (14), Dominici e Oliva (15); altri fanno notare che proprio nelle più gravi insufficienze epatiche i corpi chetonici non sono di regola aumentati nè nel sangue, nè nelle orine [Rosenthal (16), Eppinger (17)]; altri infine ritengono che un danneggiamento della funzione del fegato si esprima con un esaurimento della chetogenesi [Staub e Clerc (18), Brentano (16), De Flora (19), Zorzoli (20)].

Brentano ritiene che una aumentata formazione dei corpi chetonici indichi un disturbo nella periferia (aumentata glicogenolisi muscolare), non un danneggiamento epatico, sarebbe anzi espressione di un fegato ben funzionante e normalmente capace di rispondere alle aumentate richieste.

È facile constatare che nell'orientamento delle ricerche sugli epatopazienti e nella loro interpretazione gli autori partono da concezioni diverse sul compito fisiologico del fegato nel ricambio dei corpi chetonici.

Il problema si allarga, ma mi sembra anche che sotto alcuni aspetti si chiarifichi, se si tiene conto delle influenze neuro-ormoniche, che intervengono nella regolazione del ricambio degli idrati di carbonio e dei grassi e perciò nella produzione e ossidazione dei corpi chetonici.

Mi limito qui ad accennare ad alcuni punti del vasto argomento, senza entrare in un esame particolareggiato della letteratura.

1) *L'iperglicemia adrenalinica* è connessa con una diminuzione del glicogeno epatico.

Ricerche più recenti hanno dimostrato che viene attaccato dalla adrenalina anche il glicogeno muscolare e nel cane con fistola Eck si ha ugualmente iperglicemia adrenalinica [Ohara (21)], però l'impoverimento di glicogeno del fegato dopo brevissimo tempo dall'introduzione di adrenalina, la possibilità di rendere l'organo del tutto privo di glicogeno per mezzo dell'adrenalina, dimostrano che la parte più importante spetta alla glicogenolisi epatica [V. in Reiss (22)].

Le curve dell'iperglicemia adrenalinica dopo arricchimento di glicogeno del fegato salgono molto di più, al contrario mostrano una scarsa ascesa quando il fegato viene artificialmente impoverito del suo contenuto in glicogeno [Jkusima (23)]. L'iperglicemia adrenalinica dipende dunque essenzialmente dal contenuto in glicogeno del fegato; quando questo è scarso l'adrenalina, sembra per un processo compensatorio indiretto, favorisce la neoformazione di glicogeno.

Reiss (22) potè dimostrare che già dopo 5-20 ore dall'applicazione di adrenalina il contenuto di glicogeno del fegato è di nuovo normale e perfino superiore alla norma; in accordo con Junkerdorf ritiene che si tratti in tal caso di un intervento compensatorio dell'insulina per provvedere alla ricostruzione del glicogeno; infatti il contenuto di insulina nel sangue, dopo un dato tempo dall'introduzione di adrenalina, è aumentato [Hoshi (24)].

Cori e Cori (25) hanno mostrato che l'adrenalina favorisce la trasformazione del glicogeno epatico in acido lattico e blocca quella del glucosio del sangue in glicogeno muscolare; anche da queste ricerche risulta dunque che, per azione dell'adrenalina, il fegato si impoverisce nel suo contenuto di glicogeno.

Accanto alla diminuzione di glicogeno nel fegato si ha contemporaneo aumento del suo contenuto di grasso.

Raab (26) nel cane trovò per iniezione di un milligr. di adrenalina caduta della lipemia e aumento della chetonemia, riportati ad una migrazione di grassi dal sangue al fegato impoverito di glicogeno.

Nell'uomo l'aumento dei corpi chetonici nel sangue da iniezioni di adrenalina fu constatato da vari autori [Hubbard e Wright (28), Kugelmann (21), Salomonsen (29)] e messo in rapporto con l'impoverimento delle riserve di glicogeno epatico [Hirschorn e Pollack (30)]. Questo punto di vista non è accettato da Brentano, il quale ritiene che l'adrenalina agisce impedendo l'allontanamento dei corpi chetonici. Egli pensa si possa ammettere, in analogia alle ricordate ricerche di Cori e Cori, da cui risulta che la muscolatura trattata con adrenalina non è più in condizione di utilizzare normalmente gli idrati di carbonio, che sotto l'azione dell'adrenalina sia disturbata anche l'assimilazione e utilizzazione dei corpi chetonici da parte della muscolatura; ritiene che, « come l'insulina provvede all'allontanamento (verosimilmente alla combustione) dei corpi chetonici », così il suo antagonista, l'adrenalina, esplica sui corpi chetonici l'effetto opposto: impedirne l'allontanamento.

Come principale argomento diretto a favore della sua concezione porta l'osservazione che nell'uomo sano l'introduzione di acido ossibutirrico (di cui ha usato il sale di sodio alla concentrazione del 2 %) non provoca nessuna modificazione della chetonemia; per iniezione di un milligr. di adrenalina si ha solo leggera salita della chetonemia, se infine si dà il carico di acido butirrico in un periodo in cui l'individuo sta sotto la piena azione della adrenalina (30' dopo l'iniezione) si osserva un considerevole aumento della chetonemia: conclude da ciò che l'adrenalina agisce « impedendo la normale funzione della muscolatura di rapidissimo allontanamento dei corpi chetonici ».

Ma è facile obiettare che, come è noto, in genere un carico di grasso non provoca iperchetonemia e chetonuria finchè il fegato ha sufficienti riserve di glicogeno [Thannauser (31)] e, poichè queste vengono impoverite dalla azione della adrenalina, si comprende che Brentano abbia potuto ottenere l'iperchetonemia solo quando il carico di grasso fu somministrato nel periodo di massima azione dell'adrenalina; per quanto riguarda l'antagonismo insulina-adrenalina esso si esplica chiaramente nell'azione dell'insulina che arricchisce il contenuto di glicogeno del fegato negli animali da esperimento e ne diminuisce quello di grasso.

Concludendo si può ritenere con la maggioranza dei ricercatori che per effetto dell'adrenalina si ha impoverimento del contenuto di glicogeno nel fegato, conseguente migrazione in esso di grassi, iperchetonemia.

Negli epatopazienti, secondo Kugelmann, Gherardini e Brasi (32), si ha iperchetonemia adrenalinica maggiore che nei normali; questa però può mancare nelle forme di grave insufficienza epatica (Gherardini e Brasi).

Zorzoli (20) ha trovato per iniezione di adrenalina, sia sola che associata ad assunzione orale di butirrato di sodio, aumento della chetonemia superiore a quello dei normali negli itterici, invece nelle malattie epatiche croniche, particolarmente nelle cirrosi, deficienza della risposta agli stimoli chetogeni.

2) Secondo importanti studi condotti negli ultimi tempi sull'ormone corticale [Viale e collaboratori (33), Britton e collaboratori (34), ecc.] la corteccia surrenale presiede al ricambio del glicogeno. Negli animali epinefrectomizzati è diminuito non solo il glicogeno epatico [Viale, De Flora (19)], ma anche quello muscolare, la glicemia cade e il fegato perde la capacità di formare il glicogeno anche con ricco apporto di zucchero. Tutto viene ricondotto alla norma con la somministrazione di estratto corticale (Britton e collaboratori). L'aumento della glicemia per apporto di ormone corticale non è dovuto alla eventuale presenza nell'estratto corticale di adrenalina; infatti Britton e Silvette poterono dimostrare che la iperglicemia per introduzione di estratti corticali è assai più protratta di quella da adrenalina; nei ratti l'ormone corticale determina un aumento della glicemia dal 50 al 100 %, del contenuto di glicogeno nei muscoli fino al 100 %, nel fegato dal 100 al 200 %. La corteccia surrenale accelera la glicolisi in vitro (Silvette).

Secondo ricerche di De Flora per azione dell'estratto corticale i corpi chetonici del sangue diminuiscono.

3) L'ormone tiroideo provoca impoverimento fino alla scomparsa del glicogeno epatico. Il fegato dell'animale ipertiroidizzato perde anche la possibilità di accumulare glicogeno; somministrazione di destrosio, levulosio, acido lattico, glicocolla, non porta più ad aumento in esso del contenuto di glicogeno (Abderhalben e Wertheimer).

Per azione della tiroxina diminuisce, oltre il glicogeno, anche il contenuto di grasso sia nel fegato [Abelin e collaboratori (35)] che nella muscolatura.

Nei basedowiani si ha iperchetonemia già a digiuno, che non aumenta per carico di grasso, ma, dopo due giorni di nutrimento privo di idrati di carbonio, si è ottenuta una iperchetonemia fino a valori che si riscontrano solo nel diabetico in stato precomatoso [Kugelman (17)].

4) Molto importante, e d'interesse centrale per l'impostazione di queste ricerche, è l'azione dell'ipofisi sul ricambio dei grassi.

Fino dal 1926 Raab (27) aveva dimostrato l'esistenza di una sostanza ipofisaria (lipoitrina), che diminuisce il tasso dei grassi neutri nel sangue e ne aumenta contemporaneamente l'assorbimento da parte del fegato [Coope e Chamberlain (36), Oshima (37), Steppuhn (38), Timofeiwa e Liubwzova, ecc.]; l'effetto della lipoitrina manca dopo distruzione del tuber cinereum, sezione del midollo cervicale, taglio degli splancnici, danneggiamento del fegato con fosforo; Raab concluse per un meccanismo di regolazione neuro ormonale del ricambio dei grassi.

I corpi chetonici, contrariamente ad ogni aspettativa, subiscono per lo più, per azione della lipoitrina, una leggera diminuzione [Raab, Leiner (39), Borruso (40)].

In recenti ricerche io ho potuto dimostrare la presenza nell'estratto ipofisario anteriore, indicato con il nome di lipoitrina, di due frazioni antagoniste, una iper- e una ipoglicemizzante; a quest'ultima verosimilmente deve riportarsi la lieve ipochetonemia da lipoitrina ed appare così chiarito il fatto, apparentemente paradossale, della coesistenza di una caduta della lipemia, accumulo di grassi nel fegato e lieve ipochetonemia.

D'altra parte Burn e Ling (41), Houssay, Biasotti e Rietti (42), ottennero una chetonuria con estratti acquosi del lobo anteriore; Anselmino e Hoff-

mann (43), Magistris (44) dimostrarono l'esistenza di una sostanza ipofisaria anteriore, che aumenta i corpi chetonici del sangue e specialmente l'acido β-ossibutirrico (Ormone del ricambio dei grassi di Anselmino e Hoffmann, orofisina di Magistris).

Anche l'ormone tiretropo dell'ipofisi anteriore aumenta i corpi chetonici del sangue negli animali a tiroide conservata [Silberstein, Gottdenker e Hohenberg (45)], diminuisce, come la tiroidina, il glicogeno epatico; però contro l'identificazione dell'orofisina con l'ormone tireotropo parlano alcune ricerche di Magistris che ha visto conservata l'azione dell'orofisina in preparati in cui era stata allontanata la frazione tireotropa.

È noto, in base sopratutto alle fondamentali esperienze di Houssay e collaboratori (41), l'antagonismo ipofisi anteriore — insulina; gli ormoni ipofisari attivi sul ricambio degli idrati di carbonio (sostanza diabetogena di Houssay, ormone controinsulare di Lücke, ormone del ricambio degli idrati di carbonio di Anselmino e Hoffmann) provocano un impoverimento del glicogeno epatico e muscolare, sia direttamente, sia per via nervosa attraverso stimolazione della secrezione adrenalinica [Lücke (46)], e iperchetonemia. Anselmino e Hoffmann poterono separare con ultra filtrazione l'ormone del ricambio dei grassi da quello degli idrati di carbonio; il primo non ha azione sul glicogeno epatico.

Anche nell'ipofisi posteriore è presente una sostanza che opera, immediatamente dopo l'iniezione, un aumento della glicemia di 20-30 milligr. per mobilizzazione del glicogeno epatico [Imrie e Thaddea (47)]; tanto l'ossicitina che la vasopressina determinano iperglicemia da mobilizzazione di glicogeno [Gomöri (48)].

Concludendo l'effetto iperchetonemizzante degli ormoni ricordati (adrenalina, tiroxina, ormoni ipofisari del ricambio dei grassi e degli idrati di carbonio) è da riportarsi o ad un impoverimento di glicogeno epatico e conseguente accumulo e ossidazione dei grassi nel fegato o solo direttamente a questi due ultimi meccanismi.

Risulta da tutte le ricerche ricordate l'importanza centrale del contenuto in glicogeno del fegato in accordo con le esperienze classiche di Embden e collaboratori, confermate più recentemente da Rapper e Smith (50), i quali poterono dimostrare che la quantità di corpi chetonici prodotti da un fegato isolato è inversamente proporzionale al suo contenuto in glicogeno.

Come è noto i corpi formanti zucchero vanno considerati come antichetoni; secondo Embden e Isaac (1), finchè dagli idrati di carbonio si forma acido lattico nel fegato, non si origina acido diacetoacetico, ciò che vuol dire che per contemporanea combustione degli idrati di carbonio e quindi formazione di acido lattico i grassi sono completamente bruciati, mentre, con mancante ossidazione degli idrati di carbonio, il fegato non può ossidare completamente i grassi; come prodotti intermedi compaiono i corpi chetonici.

Il solo sovraccarico di grasso non porta ad iperchetonemia e chetonuria nell'individuo sano finchè il fegato ha sufficienti provviste di glicogeno o può formare glicogeno [Thannauser (32)].

Secondo Geelmpyden (7) i corpi chetonici sono sostanze intermedie nella formazione di zucchero dai grassi (grassi ($\rightleftarrows$) zucchero) e la sintesi dello zucchero dai grassi è possibile solo se l'organismo ha a disposizione quan-

tità sufficienti di zucchero. Ringer (51) emise l'interessante ipotesi che gli idrati di carbonio si uniscono in un legame glucosidico con l'acido ossibutirrico; anche Schaffer (52), come è noto, crede che avvenga un legame chimico tra idrati di carbonio, o prodotti di scissione di essi, e sostanze intermedie originatesi dalla scissione dei grassi.

Per questo punto di vista, sostenuto da alcuni autori, negato da altri, non esistono forse fin'ora prove sperimentali definitive (Thannhauser).

Sembra prudente concludere con Thannhauser che oggi non può essere deciso in qual modo è collegata nel fegato la scissione dei grassi e degli amminoacidi chetogeni con quella degli idrati di carbonio, ma resta fuori discussione il fatto fondamentale che con normale contenuto di glicogeno nel fegato, quindi quando esso può fornire zucchero in quantità sufficienti, non compaiono, come prodotti intermedi della scissione dei grassi e degli amminoacidi chetogeni, i corpi chetonici.

Alle esperienze già ricordate di Snapper e collaboratori, Chaikoff e Soskin, ecc., si deve la nozione che la riduzione dei corpi chetonici è operata anche nei reni e nella muscolatura. Alle esperienze di Embdem e collaboratori di circolazione artificiale attraverso il fegato Snapper obbietta che in esse è stato analizzato solo il sangue irrorante, non il parenchima stesso; egli ha determinato quantitativamente l'acido ossibutirrico e l'acido diacetico nel parenchima epatico e trovato che questi corpi non scompaiono, ma vengono assorbiti dal parenchima stesso. Mi sembra che la constatazione di un assorbimento elettivo dei corpi chetonici circolanti da parte del parenchima epatico indichi, contrariamente alle conclusioni degli autori, una partecipazione del fegato nel ricambio dei corpi chetonici e non sembra ammissibile che questi, assorbiti dal parenchima, rimangono ivi depositati e inalterati, per così dire, indefinitamente; si può solo ammettere che la riduzione avvenga lentamente (forse perchè è necessario sia prima operata la sintesi con la molecola o i prodotti di scissione della molecola carboidrata?). Brentano, come si è detto, ritiene si abbia una aumentata chetogenesi nel fegato in rapporto alla distruzione di glicogeno nella muscolatura, il che rappresenta un tentativo dell'organismo di sostituire il glicogeno perduto nella muscolatura attraverso la scissione dei grassi.

Ma se il fegato può disporre delle sue normali riserve glicogeniche (e secondo Brentano il contenuto di glicogeno epatico è indipendente da quello della muscolatura) non è necessario che vengano attaccati i grassi per formare da essi extrazucchero. Il glucosio si originerà, come di norma dal glicogeno epatico.

Se da questa breve esposizione critico riassuntiva risulta che non si deve sottovalutare l'importanza del fegato e particolarmente del suo contenuto in glicogeno nel ricambio dei corpi chetonici, ne consegue che nelle malattie diffuse del fegato non dobbiamo senz'altro aspettarci una diminuita formazione di corpi chetonici perchè lesa la funzione chetogenica del fegato.

Teoricamente nelle malattie diffuse del fegato si può, a mio avviso, tener conto delle seguenti possibilità:

1) Diminuita capacità di formazione dei corpi chetonici onde ipochetonemia.

2) Conservata capacità di formazione e diminuita capacità di riduzione quindi iperchetonemia.

3) Per il diminuito contenuto di glicogeno nel fegato degli epatopazienti (Kimura, Versè, Umber, Junkersdorf, Fischler, Dominici) e corrispondente migrazione e infiltrazione di grasso nell'organo, diminuzione dell'attività antichetonica, iperchetonemia.

4) Tenuto conto della straordinaria capacità del fegato di adempiere ai propri compiti anche con enorme riduzione della sua massa (basti ricordare la fondamentale esperienza di Mann che con estirpazione dell'80 % del fegato non ottenne nessuna modificazione della glicemia, della tolleranza del galattosio ecc.) anche estesi danneggiamenti del fegato potrebbero non avere nessuna ripercussione sul ricambio chetonico.

5) Per influenza di altri organi, anche prescindendo da alterazioni diabetiche, il ricambio chetonico potrebbe essere negli epatopazienti variamente influenzato.

Quale di queste possibilità si verifica più spesso in clinica? Come è stato già ricordato i vari autori hanno avuto risultati discordanti, per cui si potrebbe pensare che o nei singoli casi intervengono in vario modo le varie possibilità ammesse teoricamente per cui non è dato avere risultati univoci, o che i metodi di studio di cui si sono serviti non furono adatti allo scopo.

Si deve anzitutto notare che appunto per la ricordata enorme capacità del fegato di soddisfare ai propri compiti malgrado estesi danneggiamenti per avere una idea delle sue possibilità funzionali è necessario sottoporre l'organo a prove di carico molto forti, il che costituisce, com'è noto, uno dei limiti del valore delle « cosiddette » indagini funzionali del fegato (Sahli (58), Rosenthal). Perciò nel caso che ci interessa non ci si può contentare della semplice chetonemia a digiuno, nè vale l'obiezione che in gravi insufficienze epatiche si hanno spesso valori normali a diminuire l'importanza del fegato nel ricambio dei corpi chetonici; lo stesso può dirsi, ad esempio, per la glicemia e nessuno pone in dubbio l'importanza del fegato nel mantenimento di questa al tasso normale. Alcuni autori hanno sottoposto i pazienti a un periodo di digiuno « carico di fame e di sete » secondo l'espressione di Staub, o di carenza degli idrati di carbonio; ma è evidente che i vari individui hanno una diversa tolleranza e d'altra parte, per ovvie ragioni, la prova non può essere spinta oltre il limite nel quale intervengono le diverse capacità di sopportazione individuale. Giustamente Bufano (55) considera come infondato e « illogico » servirsi della chetonemia dopo digiuno come indice della insufficienza epatica.

Vari autori si sono serviti di diete chetogene, ma va obiettato che con ciò si presuppone normale l'assorbimento intestinale dei grassi il che, come è notissimo, per lo più non avviene negli epatopazienti. Brentano e in Italia Zorzoli si sono serviti dell'acido butirrico (di cui hanno impiegato il sale di sodio, 25 gr. di butirrato di sodio) che considerano come la più forte sostanza chetogena; con ciò, secondo Brentano, viene tolto ogni lavoro ulteriore di scissione, perchè l'acido butirrico è già un prodotto finale, facilmente assorbibile, della digestione dei grassi. Per solo carico di butirrato di sodio Brentano non ottenne alcun aumento della chetonemia, ma forte aumento per carico più iniezione di adrenalina; in base a quanto è stato sopraesposto, contrariamente all'opinione di Brentano, ritengo che in tal caso il carico provochi iperchetonemia perchè le riserve glicogeniche del fegato sono state impoverite dalla iniezione di adrenalina. Negli epatici, che non

presentano creatinuria, secondo Brentano, non si ha aumentata formazione di corpi chetonici rispetto ai normali; ma ciò è contradetto da un esame accurato dei suoi stessi risultati. Infatti in tre casi su 6 ebbe aumento dei corpi chetonici maggiore che nel normale per carico di butirrato più iniezione di adrenalina e notò che l'iperchetonemia diminuisce con il miglioramento clinico.

Per quanto concerne l'iperchetonemia adrenalinica è poi da notare che essa presenta già nei normali notevoli differenze individuali e, come l'iperglicemia, non può essere considerata dipendente solo dal contenuto di glicogeno del fegato, ma anche dalla capacità di risposta del sistema nervoso vegetativo [Billigheimer (56), Paskis (57)].

Queste osservazioni mi sembrano sufficienti per chiarire, almeno in parte, le discordanze tra i vari autori.

Non mi risulta sia stato studiato il modo di comparsa degli epatici rispetto alla introduzione parenterale della sostanza ipofisaria chetonomizzante. L'andamento delle curve chetonemiche per introduzione di questa mi sembra possa essere considerato come la risposta ad una « prova di carico » in quanto viene esaminata la reazione dell'organismo ad uno stimolo che è della stessa natura e che si aggiunge a quello che normalmente presiede alla ossidazione dei grassi nel fegato.

Ho perciò intrapreso una tale ricerca in soggetti con epatopatie diffuse ed evitato espressamente l'esame in individui con epatopatie localizzate.

Ricerche personali.

Dei soggetti esaminati i cirrotici sono stati tenuti, nei giorni precedenti da ricerca, a dieta mista prevalentemente idrocarbonata, gli itterici a dieta lattea e idrocarbonata.

La sera precedente l'esame furono però messi ad una dieta priva di idrati di carbonio. Nessuno fece precedentemente terapia glucosio e insulina.

Praticato al mattino un primo prelevamento di sangue, a soggetto digiuno e determinata la chetonomia e glicemia si iniettava subito dopo sottocute un estratto ipofisario anteriore (I. A.) (Prefison, Promonta) (2 fiale), quindi venivano prelevati campioni di sangue di ora in ora per 3 ore e in ciascuno determinata la chetonemia e glicemia.

In un gruppo di cirrotici, per ragioni che verranno esposte in seguito, oltre che alle curve ottenute con il procedimento descritto, si è proceduto all'esame del comportamento dei valori chetonemici e glicemici per iniezioni dell'i. a. e contemporaneo carico orale di glucosio.

L'azione iperchetonemizzante del Prefison era stata già constatata da me in precedenti ricerche sull'uomo.

Nelle precedenti ricerche i corpi chetomici furono determinati col metodo di Engfeldt, in queste mi sono servito del metodo di Rappaport (59), che riduce al minimo le oscillazioni tra le varie determinazioni parallele; con esso però non è determinato separatamente l'acido β-ossibutirrico.

Sono state sempre praticate tre determinazioni parallele per stabilire il valore iniziale della chetonemia a digiuno (la cifra data risalta dalla media delle tre determinazioni), due determinazioni parallele per gli altri valori.

La glicemia è stata determinata con il metodo di Hagedorn Jensen (60) due determinazioni parallele per ciascun campione.

Avendo prescelto un metodo di determinazione della chetonemia diverso da quello già da me usato nel passato, ho creduto dover ripetere le ricerche di controllo in soggetti normali.

RICERCHE DI CONTROLLO (Tabella N. 1).

Sono stati esaminati 10 soggetti sani, tra i 25 e i 42 anni, 7 di sesso maschile, 3 di sesso femminile. Tutti sono stati posti nelle condizioni suddette.

Si è constatato: nessun comportamento speciale della glicemia e chetonemia riferibile all'età e al sesso.

a) *Per i corpi chetonici del sangue*. Valore medio a digiuno millig. 1,425 compreso tra un massimo di 1,930 e un minimo di 0,484 %; cifre che corrispondono a quelle indicate da Rappaport come normali (valori normali per Rappaport compresi tra milligr. 1-1,50 fino a 2,50 %) e a quelle da me ottenuti nelle precedenti ricerche con il metodo di Engfeldt.

Dopo un'ora si ha in 9 casi su 10 un aumento della chetonemia non molto forte, ma netto (valore medio milligr. 2,143 %, compreso tra un valore massimo 2,90 e un minimo di 1,452 %).

Le cifre ottenute raggiungono in genere i limiti massimi dei valori normali o li superano di poco (caso n. 9 milligr. 2,90 %).

Alla seconda ora si ha regolarmente una caduta dalla cifra precedente; solo in un caso rimane ancora nettamente più alta del livello iniziale (caso n. 9), in 6 cade leggermente al di sotto (si tratta però di piccole differenze dal livello iniziale), in 3 ritorna esattamente al livello iniziale. Valore medio alla seconda ora milligr. 1,303 %.

Presso a poco lo stesso comportamento si osserva alla terza ora (valore medio milligr. 1,308 %).

È da notare che in questo gruppo di soggetti la risposta alla iniezione di i. a. è risultata più debole e di più breve durata di quella da me riscontrata in precedenti ricerche.

A parte la differenza del metodo di determinazione è forse da tener presente che le mie precedenti ricerche furono condotte in soggetti di altro paese (Austriaci), il cui regime alimentare abituale è più ricco di grassi e più povero di idrati di carbonio di quello degli italiani. Mi sembra giustificata la supposizione che soggetti a regime abituale più ricco di idrati di carbonio, per la maggiore ricchezza di riserve glicogeniche, reagiscono meno intensamente ad uno stimolo chetogeno, che non soggetti a regime abituale più ricco di grassi.

Anche Raab trovò, per quanto riguarda i grassi neutri del sangue, valori più alti a Praga (ove l'alimentazione era più ricca e abbondante di grassi) che a Vienna.

b) *Per quanto concerne la glicemia*: glicemia a digiuno valore medio milligr. 96 %; dopo un'ora oscillazioni piccole ed irregolari, in media milligr. 98 %.

Alla seconda e terza ora si ha pure un comportamento irregolare, però le oscillazioni in meno dal livello iniziale sono più deboli e più accentuati gli aumenti per cui nella cifra media si constata un leggero aumento (valore medio milligr. 103 %). Solo in un caso (N. 9) si ha una netta reazione iperglicemica (in questo caso già a digiuno la glicemia era un po' elevata, milligr. 1,25 %).

Tenuto conto della piccolezza delle oscillazioni dal livello iniziale si può conchiudere che, nell'uomo, l'i. a., alla dose da me impiegata, non esercita alcuna azione sulla glicemia.

Lücke nelle sue ricerche, tendenti a dimostrare l'esistenza di un ormone contro-insulare dell'ipofisi ant., si servì appunto del Prefison e con esso ottenere negli animali iperglicemia; ma, a prescindere dalla necessità, fatta presente da Lücke, di avere a disposizione preparati *freschissimi*, il che per ovvie ragioni non mi fu possibile, egli stesso nell'*uomo* riuscì ad ottenere solo un aumento di 30 milligr. %, servendosi di *enormi dosi* (15 cc., cioè una dose più di 7 volte maggiore di quelle da me impiegata).

Sebbene il caso che reagì con più spiccato aumento dei corpi chetonici presentava anche una netta salita dei valori glicemici dopo iniezione (N. 9), ciò non si osservò negli altri casi ed in genere manca ogni parallelismo tra comportamento della glicemia e della chetonemia (casi N. 5, 6, 10: chiaro aumento della chetonemia, la glicemia mostra una leggera diminuzione).

Si può quindi escludere che l'aumento della chetonemia da iniezione di un estratto ipofisario anteriore sia da riportarsi all'azione iperglicemizzante di un ormone attivo sul ricambio degli idrati di carbonio. Verosimilmente nel preparato ipofisario ant. di cui mi sono servito sono presenti diversi princìpi (iper- e ipoglicimizzanti) le cui azioni si interferiscono; sembra invece che l'azione osservata sulla chetonemia sia da riportarsi alla sostanza chetogenica, più resistente di quella iperglicemizzante, che, come risulta anche dalle ricerche di Lüske, è assai labile.

CONCLUDENDO:

Nei normali per azione dell'i. a. (cc. 2 di Prefison per iniezione) si ha aumento della chetonemia netto, ma leggero e fugace. Nessuna costante azione sulla glicemia. È da escludersi che la iperchetonemia sia da mettersi in rapporto all'azione di una sostanza ipofisaria iperglicemizzante, verosimilmente e da riferirsi a quella di una sostanza chetogenica (Orofisina).

RICERCHE NELL'ITTERO CATARRALE (Tabella N. 2).

Sono stati esaminati 6 soggetti; 3 di sesso maschile, 3 di sesso femminile; età dai 30 ai 6 anni (un caso). Nulla di notevole nell'anamnesi all'infuori dell'affezione per cui vengono studiati. In tutti la ricerca fu praticata in un periodo in cui l'ittero era evidente. La prova del galattosio fu positiva in tutti i casi.

Non si mettono in evidenza variazioni riferibili al sesso; nei riguardi dell'età è da notare che il caso in cui si ebbe più marcata reazione iperchetonemica era un bambino di anni 6 ed è nota la tendenza alla chetosi nell'infanzia.

La *chetonemia* a digiuno è compresa tra un massimo di milligr. 1,968 per cento e un minimo di 1,23 %, valore medio di milligr. 1,631 %; rientra dunque nei limiti dei valori normali ed è appena superiore al valore riscontrato nei soggetti sani.

Dopo un'ora dall'iniezione si riscontra un aumento in 5 casi su 6, a volte modesto, a volte *molto spiccato*, come mai fu riscontrato nei normali, con raggiungimento di valori nettamente patologici (casi N. 4 e 6). Il valore

medio è di milligr. 2,864 %, cioè un po' più elevato di quello ottenuto nei normali.

La divergenza dal comportamento normale si rende evidente nei valori ottenuti alla seconda e alla terza ora.

Mentre nei normali si ha una rapida caduta con raggiungimento di valori iniziali o anche di un livello leggermente più basso di quello iniziale, negli itterici si nota una ulteriore elevazione fino a cifre nettamente patologiche; valore medio milligr. 3,38 %. Alla terza ora la chetonemia cade rispetto al valore precedente, ma si riscontrano sempre valori superiori a quelli iniziali (valore medio milligr. 2,055 %).

La *glicemia* non mostra sensibili variazioni dall'andamento normale; tuttavia si nota una più regolare tendenza ad un leggero aumento dopo una e specie dopo due ore dalla iniezione; alla terza ora, per lo più, ritorno al valore iniziale o leggera caduta al disotto di questo (però nel caso N. 6 persiste la detta elevazione già constatata alla seconda ora). L'aumento della glicemia è per lo più modesto e si mantiene nettamente inferiore a quello della chetonemia; mi sembra perciò valgano le considerazioni già fatte per i soggetti normali; tuttavia nel caso in cui si ebbe la più spiccata reazione iperchetonemica si ebbe anche il più marcato aumento della glicemia (N. 6), in genere però si ha forte reazione iperchetonemica, contemporanea debole e incostante reazione glicemica, il che autorizza a ritenere che la prima è da riferirsi all'azione di una sostanza ipofisaria attiva sul ricambio dei grassi; a spiegare il comportamento del caso N. 6 si potrebbe ammettere che la reazione iperchetonemica sia dovuta all'azione combinata della sostanza iperglicemizzante (che diminuisce il contenuto di glicogeno del fegato) e di quella specificamente attiva sui grassi.

Riassumendo nell'ittero catarrale si nota:

1) Chetonemia a digiuno compresa entro limiti normali.

2) Dopo un'ora dall'iniezione dell'estratto di ipofisi ant. aumento un po' più accentuato che nei normali.

3) Dopo due ore invece che una caduta della chetonemia al livello iniziale, o ad uno anche leggermente più basso di questo, si ha un ulteriore aumento con il raggiungimento di valori spiccatamente patologici. Dopo tre ore la chetonemia è più bassa della precedente, ma sempre più elevata di quella iniziale.

4) L'andamento della glicemia non si differenzia molto dal normale, tuttavia si nota più regolarmente aumento della glicemia alla prima e seconda ora. In genere gli aumenti del tasso glicemico si mantengono entro limiti assai più modesti di quelli della chetonemia.

(Continua).

Roma, 1939 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier. C. Frugoni, dir. — A. Pozzi, resp.

Anno XLVI Roma, 1° Dicembre 1939 - XVIII Num. 12 (fine).

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Istituto di Clinica Medica della R. Università di Roma
Direttore: Prof. C. Frugoni.

Il contenuto in vitamina A e in carotina del siero umano in varie condizioni patologiche.

Nota I - Il contenuto in vitamina A e in carotina del siero nelle malattie del fegato e delle vie biliari.

Dott. R. Rubegni, assistente.

Numerosi lavori sperimentali e clinici di questi ultimi anni hanno dimostrato che il fegato giuoca un ruolo di primaria importanza nel metabolismo della vitamina A. Innanzi tutto la secrezione biliare, con la sua influenza sull'assorbimento dei grassi, provvederebbe all'assimilazione della vitamina, che, liposolubile, segue di questi il destino. Nel fegato la vitamina assorbita come tale e i prodotti che sono a base della sua formazione troverebbero il loro deposito più importante, giacchè circa il 95 % di tutta la vitamina A dell'organismo risulta contenuta in quest'organo. Ma, accanto a queste funzioni di assimilazione e di deposito, il fegato possiede la fondamentale capacità di trasformare mediante un fermento, la carotinasi, la carotina, apportata con gli alimenti, in vitamina A. Oltre a questo, secondo le ricerche di Chevallier e Choron, il tessuto epatico idrolizzerebbe la vitamina messa in riserva sotto forma di estere (epatovitamina) trasformandola nella forma alcoolica che circolerebbe nel sangue (emovitamina). Se a tutte queste funzioni è devoluta la cellula epatica o invece il sistema reticolo istiocitario del fegato, non è ancora, come vedremo, ben definito. Comunque universalmente è riconosciuta l'importanza fondamentale di quest'organo nel metabolismo della sostanza.

D'altra parte un rapporto stretto fra fegato e vitamina A risultava anche dall'aumento della colesterinemia, in seguito ad apporto di questa vitamina, dimostrato da Jussatz, Lasch, Wendt, Lindqvist, Casanova ed altri. In questo stato di cose si sono moltiplicate, specie in questi ultimi anni, le ricerche sperimentali e le osservazioni cliniche intese a definire con maggior sicurezza l'importanza del fegato nel ricambio di questa vitamina e a studiare il comportamento di essa nelle più svariate affezioni epatiche.

La coincidenza di fenomeni di carenza vitaminica con l'esistenza di disturbi di assorbimento dei lipoidi è nota da molto tempo. Così le affezioni epatiche con ittero, che durano a lungo, possono dar luogo ad avitaminosi A (Stepp e Györgi). D'altra parte avitaminosi di questo tipo sono state descritte nelle fistole biliari post-operatorie e nei cani pancreasprivi (Venko, Rolli). Kauffmann e Drigalski in tre casi di ittero da occlusione non sono riusciti, con la somministrazione di carotina, a determinare un aumento apprezzabile della carotinemia, dato che questa sostanza veniva eliminata non assorbita con le feci. Quindi, secondo detti autori, il disturbo di riassorbimento riguarderebbe, oltre che la vitamina vera e propria, anche la carotina. Che nelle malattie epatiche in senso lato possa determinarsi un riassorbimento insufficiente della vitamina, risulterebbe anche dalle ricerche di molti altri autori (Blackfan e Wolbach, Altschule, Bloch, Wendt, ecc.), benchè l'esperimento sugli animali sembrerebbe dimostrare sia un buon riassorbimento che un buon immagazzinamento, malgrado l'ittero meccanico o parenchimatoso (Greaves e Smith, Lasch).

Che nel fegato degli epatici (itterici, cirrotici, ecc.) si trovi un basso contenuto di vitamina A, sembra risultare dalle ricerche di Aschoff, Breusch e Scalabrino, Wolff, Moore, ecc., benchè qualche autore, Lindqvist ed altri, abbia osservato valori soddisfacenti nell'organo, anche quando il contenuto nel sangue risultava notevolmente basso. Secondo alcuni poi, mentre il fegato nelle epatiti conterrebbe quantità pressochè normali di vitamina, ne risulterebbe invece privo delle cirrosi. Da ricerche sperimentali poi sembra che al S. R. I. sia devoluta la capacità di immagazzinamento della vitamina: così, mentre nell'intossicazione sperimentale da fosforo il contenuto epatico in vitamina A non sarebbe modificato, bloccando il S. R. I., come è stato fatto in vario modo da Lasch e Roller, da Wendt e König, ecc., si ridurrebbe la capacità di accumulo della vitamina da parte del fegato. Invece alla cellula epatica sarebbe affidata la trasformazione della carotina in vitamina A. Schneider e Widmann ed altri avrebbero potuto, mediante lesione della cellula epatica con ormone tireotropo, impedire completamente nell'animale detta trasformazione. In ogni modo non è facile in base a queste ricerche di dosaggio della vitamina nel fegato risalire alla dimostrazione di un mancato apporto o di una deficiente utilizzazione.

Date queste premesse, l'opera di molti autori si è indirizzata a precisare le variazioni che la vitamina A subiva nel sangue nel corso di epatopatie di vario tipo. Bisogna riconoscere che, data l'importanza dell'argomento, le esperienze sinora pubblicate non sono davvero eccessive. Wendt riporta in un suo pregevole lavoro una casistica di nove epatici in senso lato (quattro cirrosi, due epatiti croniche con ittero, due itteri da occlusione neoplastica, un caso di celiachia), in cui da più mesi erano dimostrabili disturbi dell'assorbimento dei lipoidi. Nel siero di questi malati l'autore, servendosi del metodo di van Eekelen, trova un tasso particolarmente basso di carotina e di vitamina A e in tre casi addirittura mancanza. L'autore sostiene un rapporto causale fra il disturbo del riassorbimento dei grassi e la diminuzione della

vitamina A nel siero ed ammette la stessa ipotesi anche per i valori notevolmente bassi della carotina. Sempre Wendt nell'ittero da stasi trova nelle feci una quantità di vitamina A 20-30 volte maggiore del normale. Anche Stepp pensa che in queste condizoni possano verificarsi segni di avitaminosi A da difettoso assorbimento. In un lavoro successivo Lasch, sempre col metodo di van Eekelen, esegue dosaggi della vitamina A nel siero in dieci casi di malattie epatiche parenchimatose (cirrosi, ittero catarrale) e in tre casi di ittero da stasi (colelitiasi con ittero), servendosi come controlli di undici casi affetti da malattie varie non epatiche. In questi, tolte due eccezioni del resto spiegabili, normale il contenuto del siero in vitamina A e in carotina. Nel gruppo degli epatici invece una evidente diminuzione della vitamina e della carotina nel siero risultava in quasi tutti i casi di malattia del parenchima: su dieci casi solo in due, del resto clinicamente lievissimi, il tasso della carotina e della vitamina era all'incirca normale. Col miglioramento della malattia i valori bassi tendevano a risalire, sia per la carotina che per la vitamina. Invece nei tre casi di ittero da stasi, talora addirittura completa, il contenuto in vitamina e in provitamina del siero era praticamente normale. Questi risultati autorizzano l'autore a ritenere che il disturbo del riassorbimento dei grassi non rappresenti la causa del basso contenuto in vitamina del siero, ma che piuttosto questo sia l'espressione di una insufficiente scissione della carotina alimentare, dovuta alla lesione parenchimatosa del fegato. Secondo Lasch quindi un tasso diminuito in vitamina A nelle malattie epatiche, con o senza ittero, può essere valutato come segno certo di una lesione del parenchima epatico. Lindqvist ha esaminato, nel suo fondamentale lavoro sulla vitamina A, il contenuto in detta vitamina del siero in 31 casi di epatite acuta, servendosi di un metodo molto simile a quello di Eekelen e Emmerie e del fotometro di Pulfrich per la lettura colorimetrica. In quasi tutti, al primo esame, valori sensibilmente bassi sia per la carotina che per la vitamina. In dosaggi successivi si assisteva spesso ad un aumento progressivo di detti valori.

Non sembra che esistesse un rapporto fra contenuto in vitamina A ed intensità dell'ittero. L'autore non ritiene ammissibile che la scarsezza in vitamina, all'inizio della malattia, sia dovuta ad un apporto o ad un riassorbimento insufficiente, giacchè il periodo di carenza sarebbe troppo breve per provocare tale effetto. Nei casi in cui coesisteva febbre, si poteva pensare che questa fosse la causa dell'ipovitaminemia, ma una simile interpretazione non era applicabile ai casi in apiressia. In due malati venuti a morte, uno con un tasso bassissimo di vitamina nel sangue ed emeralopia, Lindqvist ha trovato nel fegato un contenuto soddisfacente di vitamina A. Ciò fa pensare ad un ostacolo nello scambio normale del principio fra fegato e sangue, che fa sì che, con una buona riserva epatica, si stabilisca uno stato di carenza nell'organismo. Oltre che nei casi di epatite acuta, Lindqvist ha studiato il tasso vitaminico del siero in altre epatopatie (atrofia gialla subacuta, epatite cronica, cirrosi epatica, litiasi biliare, neoplasie del fegato e delle vie biliari), riscontrando in quasi tutte un basso contenuto sia in vitamina che in carotina. Particolarmente scarsi i valori in un caso di litiasi delle vie biliari. Chevallier, Olmer e Vague, molto recentemente, hanno dosato col metodo spettrofotometrico in un certo numero (dieci) di epatiti (cirrosi) più o meno gravi, progressive o regressive, ma sempre senza disturbo apparente della secrezione biliare, la vitamina A nel sangue: in tutti una diminuzione del tasso ematico in un certo parallelismo sia con il grado di compromissione epatica, sia con l'orientamento evolutivo della malattia. Così, secondo

questi autori, il dosaggio della vitamina A nel sangue di questi malati avrebbe anche un interesse prognostico .In questi casi poi l'assenza di disturbi digestivi semplificherebbe il problema patogenetico, stabilendo uno stretto rapporto fra la funzione pessica del fegato per la vitamina e il tasso di questa nel sangue.

Dalle ricerche che abbiamo riassunto è evidente che, se in genere si è d'accordo nell'ammettere nelle varie epatopatie una deficienza di vitamina A nell'organismo, fatto che del resto risulta, oltre che dai dosaggi, da una quantità di osservazioni cliniche, persistono tuttora divergenze e incertezze sul significato di molti reperti, la cui interpretazione definirebbe i rapporti fra vitamina e fegato e quindi indirettamente gioverebbe alla conoscenza precisa del metabolismo di detta vitamina

Così, accanto a chi sostiene l'importanza del fattore assorbimento, certamente alterato, specie per quanto riguarda i grassi, nelle varie epatopatie e tanto più se coesiste un ittero da stasi, c'è chi non trova valori alterati della vitamina nel sangue proprio e solo in questi casi. E mentre alcuni ritengono caratteristico della lesione del parenchima l'abbassamento del tasso della vitamina nel siero, altri lo riscontrano anche in affezioni in cui il parenchima epatico non dovrebbe essere compromesso. D'altra parte anche il contenuto in vitamina del fegato malato è vario secondo i diversi autori ed alcuni lo hanno trovato normale, anche quando il tasso ematico risultava particolarmente basso. Le cose poi si complicano ancora di più quando si cerchi di rendersi conto dei valori scarsi della carotina nel sangue, quasi universalmente riferiti, in condizioni in cui, deficiente la funzione vitaminogenica del fegato, ci si dovrebbe attendere un ipercarotinemia. Siamo quindi piuttosto lontani dallo schematismo che in un primo tempo si era creduto di stabilire e molte ricerche ancora meritano di esser compiute sull'argomento.

*
* *

Scopo di questa nota è solo quello di controllare il tasso della carotina e della vitamina A nel sangue in varie epatopatie con e senza ittero. La casistica è scarsa, ma, non essendo troppi i lavori sull'argomento e tutti, meno quello di Lindqvist, non molto ricchi di casi, abbiamo creduto interessante pubblicarla, anche perchè in Italia non si è lavorato molto in proposito.

È noto che per il dosaggio della vitamina A ci si può servire di metodi biologici, colorimetrici e spettrofotometrici. Il metodo biologico è abbastanza esatto: i suoi svantaggi sono la lunga durata dell'esperimento, la necessità di un materiale abbondante e l'impossibilità di differenziare la vitamina dalla carotina. Il metodo spettrofotometrico viene considerato da molti autori come il più preciso: con esso si possono fare determinazioni di piccole quantità, ma la tecnica richiede un'installazione speciale e una grande esperienza. Il metodo colorimetrico è rapido, semplice, richiede piccole quantità di materiale e dà la possibilità di calcolare il valore della carotina. Esso si basa sulla reazione di Carr Price, per cui la vitamina A dà a contatto con una soluzione satura di tricloruro di antimonio in cloroformio una colorazione azzurra. Per il dosaggio della vitamina nel sangue col metodo colorimetrico sono state introdotte varie tecniche da Euler, van Eekelen, Menken, van Eekelen e Emmerie, tutte fondate sul principio di Carr Price e differenti solo nelle modalità dell'estrazione. Per l'apprezzamento della reazione colorata, in genere si usano dei colorimetri speciali di cui il più diffuso è il colorimetro di Lovibond che dà direttamente il valore in unità Lovibond, gialle o bleu a seconda che si adopri il vetro corrispondente. Piuttosto recentemente Dost,

Catel ed altre si sono serviti con successo, per la lettura colorimetrica, del fotometro graduale di Pulfrich ed anche Lindqvist nel suo imponente lavoro ha adottato tale apparecchio.

I risultati ottenuti con le varie tecniche sono piuttosto discordanti. Innanzi tutto una prima confusione deriva dalle innumerevoli unità che sono state adottate. Per non citare che le più comuni ricordiamo:

l'unità internazionale (U. I.), che corrisponde all'attività di 0,6 γ di β carotina;

l'unità ratto (U. R.), che corrisponde a 3 U. I.;

l'unità Lovibond bleu (U. L. B.), che può corrispondere a 4,2 o a 1,28 U. I.

Il valore variabile riconosciuto all'unità Lovibond, la più comunemente adoperata, è, come si comprende, causa di confusione. Ma, oltre a questa difficoltà, in fondo facilmente sormontabile, inconvenienti maggiori derivano dai differenti risultati, ottenuti con le varie tecniche di dosaggio, che rendono veramente arduo il confronto. Se a questo si aggiunge l'incertezza nello stabilire una cifra normale, sia per la carotina che per la vitamina, si comprende come ogni valore non possa avere un significato assoluto ma solo, e nemmeno con sicurezza, relativo ai controlli. Dalla seguente tabella risultano i limiti dei valori normali per la vitamina del siero nell'uomo. Secondo:

Stepp, Schroeder e Kühnau: limite minimo del tasso normale = 12 U. L. B. per 100 cc. di siero.

Eekelen: valori normali da 0 a 50 U. L. B.

Menken: valori normali da 0 a 84 U. L. B. con maggior frequenza di valori fra 20 e 30 U. L. B.

Wendt: valori normali medi = 14 U. L. B. per la vitamina A e 68 U. L. G. per la carotina.

Wolff: valori pari a 30 U. I. sarebbero troppo scarsi; valori fra 30 e 60 U. I. sarebbero appena sufficienti; valori fra 60 e 80 U. I. sarebbero sicuramente sufficienti.

Lindqvist: valori < 70 U. I. deporrebbero per una sicura carenza; valori fra 70 e 110 U. I. sarebbero poco soddisfacenti; valori fra 110 e 200 U. I. sarebbero probabilmente soddisfacenti; valori fra 200 e 400 U. I. sarebbero sicuramente soddisfacenti; valori > 400 U. I. sarebbero patologici.

Da quanto si è visto il limite della cosidetta normalità è talmente vario secondo i diversi autori e così ampio anche in una stessa ricerca che vien fatto di pensare che non esistano valori normali. Quello che sembra certo che esista è un valore limite, stabilito da Lindqvist sulle 70 U. I. per 100 cc. di siero, al di sotto del quale comparirebbero disturbi oculari. La difficoltà nello stabilire limiti normali un po' meglio definiti, oltre che dalle differenze fra le varie tecniche impiegate, dipende probabilmente da molte altre circostanze in gran parte note: tipo e condizioni di alimentazione, stagione, età, sesso, ecc..

Al corrente di queste difficoltà, che hanno incontrato tutti gli autori che si sono occupati dell'argomento, ci siamo accinti alla determinazione del tasso della carotina e della vitamina A nel siero di un certo numero di individui presumibilmente normali e di epato-pazienti di vario tipo. La determinazione fu fatta col metodo riportato da Lindqvist e che è fondamentalmente quello di Eekelen ed Emmerie.

Dieci cc. di siero ottenuti per centrifugazione da sangue prelevato a digiuno da almeno dodici ore si aggiungono ad 1 cc. di potassa caustica al 60 % e si riscaldano a bagno

maria per una mezz'ora in un matraccio con refrigeratore. Si aggiungono quindi 5 cc. di alcool e il miscuglio viene scosso in un imbuto separatore prima con 50 e poi con 25 cc. di etere libero da perossidi. Si riuniscono gli estratti eterei e si lavano poi nell'imbuto separatore due volte con 10 cc. di acqua distillata, quindi una volta con 20 cc. di potassa caustica al 3 % e quindi ancora con 50 cc. di acqua. L'etere viene poi asciugato durante tutta una notte su solfato di sodio e poi fatto evaporare in corrente di CO_2 o di N. Il residuo si raccoglie con etere di petrolio che viene riportato ad un volume di 2 cc. e quindi misurato al fotometro graduale di Pulfrich col filtro S 43 in cuvetta da mezzo cc.: il valore letto corrisponde al contenuto in carotina. L'etere di petrolio viene poi di nuovo completamente evaporato e il residuo viene sciolto in 0,2 cc di cloroformio privo di alcool, cui si aggiungono una goccia di anidride acetica e poi 2 cc. della soluzione satura in cloroformio di tricloruro di antimonio. L'intensità della colorazione azzurra si legge al fotometro con filtro S 61 in cuvetta da mezzo cc.: la lettura è stata da noi effettuata al ventesimo secondo dalla reazione col tricloruro di antimonio. A questa che è la tecnica originale, noi abbiamo portato qualche piccola modificazione. Così abbiamo fatto svolgere il tempo della digestione del siero in ambiente di N al fine di evitare ossidazioni, abbiamo aumentato il numero dei lavaggi, portando da 2 a 3 i primi lavaggi con 10 cc. e da 1 a 3 i successivi con 50 cc. di acqua. Per il resto ci siamo attenuti strettamente alla tecnica consigliata da Lindqvist, come pure ci siamo serviti, dopo un controllo della curva con dosi scalari di Vogan, delle tabelle riportate nel suo lavoro per ottenere dai valori di lettura al fotometro i valori in γ di carotina e in U.I. di vitamina A.

Con la tecnica ricordata abbiamo praticato il dosaggio della vitamina A e della carotina nel siero di 17 individui, di sesso e di età differenti, praticamente normali e sottoposti in ospedale ad una alimentazione mista a contenuto sicuramente abbondante in carotina e vitamina A.

TABELLA I. — *Casi normali.*

Nr.	Nome, Età e Sesso	Data 1939	Vitamina A in U. I. in 100 cc. di siero	Carotina in γ in 100 cc. di siero
1	C. E., anni 16, femmina . .	6 maggio	160	73
2	C. G., anni 57, femmina . .	12 maggio	127	41
3	T. G., anni 30, femmina . .	18 maggio	199	82
4	L. Z., anni 17, femmina . .	18 giugno	139	57
5	G. C., anni 36, femmina . .	19 giugno	185	71
6	R. M., anni 31, femmina . .	22 giugno	229	111
7	L. B., anni 61, femmina . .	23 giugno	188	78
8	M. M., anni 28, femmina . .	20 luglio	253	91
9	S. A., anni 54, femmina . .	21 luglio	200	111
10	Q. M., anni 32, femmina . .	11 agosto	187	108
11	M. C., anni 28, maschio . .	13 agosto	239	89
12	Q. L., anni 54, femmina . .	17 agosto	153	78
13	P. S., anni 33, maschio . .	17 agosto	269	131
14	D. N., anni 50, maschio . .	18 agosto	218	71
15	L. G., anni 40, maschio . .	19 agosto	260	42
16	G. F., anni 44, maschio . .	23 agosto	275	137
17	R. G., anni 53, maschio . .	23 agosto	225	86

I risultati, riportati nella tabella I, si avvicinano abbastanza a quelli riferiti per i normali da Lindqvist, di cui però non raggiungono i valori più elevati. Le considerazioni, che abbiamo precedentemente fatto sui dati cosidetti normali, ci esimono da ulteriori dissertazioni in proposito.

Nello stesso periodo di tempo abbiamo praticato dosaggi in 19 individui affetti da malattie del fegato e delle vie biliari di vario tipo, come risulta dalla tabella II.

TABELLA II. — *Malattie del fegato e delle vie biliari.*

Nr.	Nome, Età e Sesso	Data 1939	Diagnosi	Vitamina A in U.I. in 100 cc. di siero	Carotina in in 100 cc. λ di siero
1	M. S., 34, m.	14-IV	Ittero catarrale	66	57
2	C. G., 40, f.	23-IV	Ittero catarrale	106	43
3	B. M., 43, f.	3-V	Cirrosi epatica con ittero: insufficienza di fegato . .	53	20
4	C. T., 51, f.	4-V	Colelitiasi con ittero	198	69
5	D. S., 58, f.	5-V	Colelitiasi con ittero	119	26
6	S. C., 52, f.	16-V	Ittero da stasi da metastasi neoplastiche	115	54
7	F. L., 40, m.	8-VI	Ittero catarrale	115	13
8	D. O., 38, m.	12-VI	Ittero catarrale	84	52
9	D. Q., 38, m.	15-VI	Cirrosi atrofica tipo Morgagni-Laennec	69	32
10	S. V., 57, m.	16-VI	Ittero epatotossico da bismuto	95	49
11	N. S., 49, m.	21-VI	Ittero da stasi	141	32
12	F. M., 64, f.	11-VIII	Cirrosi epatomegalica . . .	81	42
13	V. A., 56, f.	12-VIII	Colelitiasi con ittero	135	43
14	V. G., 71, f.	12-VIII	Litiasi delle vie biliari con ostruzione completa . . .	240	102
15	M. G., 32, f.	13-VIII	Ittero catarrale	128	18
16	P. R., 41, f.	15-VIII	Colelitiasi con ittero	140	43
17	D. L., 41, m.	17-VIII	Cirrosi atrofica tipo Morgagni-Laennec	78	32
18	U. R., 30, m.	18-VIII	Ittero catarrale	85	33
19	R. N., 57, m.	23-VIII	Cirrosi atrofica tipo Morgagni-Laennec	122	51

Fondamentalmente si trattava di itteri catarrali, di cirrosi epatiche, di litiasi delle vie biliari con occlusione più o meno completa. Complessivamente in tutti i casi, che ricevevano un vitto costituito prevalentemente da latte, verdure, farinacei, formaggio, burro per condimento, il tasso in vitamina A e in carotina del siero risultava decisamente inferiore a quello dei

controlli. Se si analizzano un po' più minutamente i nostri risultati, ci si rende conto di come le cifre più basse per la vitamina siano state osservate nei casi di cirrosi epatica. Valori pure notevolmente bassi sono risultati anche negli itteri catarrali, mentre nei casi di ittero da stasi, per occlusione calcolosa o neoplastica delle vie biliari, il contenuto in vitamina A del siero era relativamente elevato. Per questo siamo abbastanza in accordo con Lasch e pensiamo con lui, diversamente da quanto crede Wendt, che l'ostacolato riassorbimento non abbia una gran parte per spiegare un contenuto notevolmente basso di vitamina nel siero. D'altra parte però non troviamo come Lasch perfettamente normali i valori della vitamina A nell'ittero da stasi. La nostra conclusione in questo senso è quindi piuttosto conciliante, giacchè, pur riconoscendo l'influenza di un difettoso riassorbimento, che, del resto sarebbe difficile negare anche in base al semplice ragionamento, valorizza in special modo la lesione del parenchima epatico come causa dei bassi valori in vitamina del siero. Quale poi delle funzioni, che il fegato sembra esercitare nel metabolismo della vitamina, sia disturbata, non è facile precisare. In genere si pensa che sia compromessa la sua capacità di trasformare la carotina in vitamina, ma una prova decisa in questo senso non è ancora stata data. Che in queste condizioni patologiche il fegato sia povero in vitamina, non è molto dimostrativo, ma naturalmente ha la sua importanza, quando si possa escludere un difetto di assorbimento o limitarne la portata. La constatazione di tassi ematici deficenti con un contenuto epatico normale, farebbe invece piuttosto pensare ad un ostacolo, sul cui meccanismo non ci è possibile essere precisi, dello scambio normale della vitamina fra il fegato e il sangue, senza che però il reperto neghi senz'altro la possibilità di una mancata utilizzazione della carotina. Quello che a noi sembra di più difficile interpretazione è la valutazione dei bassi valori della carotina del siero in queste condizioni morbose, bassi valori riferiti concordemente dai vari autori che si sono occupati dell'argomento. Per i fautori dell'ostacolato assorbimento, la spiegazione non è ardua: anche la carotina viene assorbita in minor quantità e quindi risulta scarsa nel siero. Senonchè la carotina non dovrebbe subire come la vitamina A la sorte dei grassi il cui assorbimento è reso difficile in molte di queste condizioni morbose, benchè le esperienze di Kauffmann e Drigalski depongano per un mancato riassorbimento della carotina nell'ittero da occlusione. D'altra parte, se si ammette una lesione del parenchima, che si manifesta con una deficienza di trasformazione della carotina in vitamina, si dovrebbero trovare valori di carotina nel sangue aumentati anzichè diminuiti, ammesso che il tipo di dieta mantenga un apporto sufficiente.

Di fronte a questi risultati bisogna essere molto cauti giacchè ogni schematismo interpretativo non risulta corrispondere ai fatti. Probabilmente la funzione che il fegato esercita nei riguardi della vitamina è ancora più complessa di quanto si conosce e tuttora qualche anello nel metabolismo della sostanza ci sfugge. Indipendentemente da queste difficoltà, che potranno essere risolte, ci sembra che il concetto di dosare la vitamina A nelle epatopatie debba esser più largamente applicato di quanto finora non sia stato fatto, anche per poter controllare su più larga scala se dai dosaggi si possa, come è stato detto, risalire al tipo di lesione, all'entità e formulare un giudizio prognostico. Se veramente così la ricerca avrebbe realmente un alto interesse.

La nostra esperienza è in questo senso troppo scarsa per poter dire una parola in proposito. Essa è servita solo a confermare qualche dato ancora controverso e a prospettare problemi che meriterebbero di essere risolti.

RIASSUNTO.

L'autore dosa la vitamina A e la carotina del siero in 17 individui normali e in 19 malati di affezioni diverse del fegato e delle vie biliari. Trova in questi ultimi valori bassi per la vitamina, sopratutto nelle cirrosi e negli itteri catarrali: più vicini alla norma i valori nei casi di ostruzione più o meno completa delle vie biliari. Anche il contenuto in carotina del siero di tutti questi malati è nettamente inferiore a quello dei controlli. L'autore riassume le vedute attuali in proposito e, pure ammettendo la possibilità di un difficoltato assorbimento, riconosce l'importanza della lesione del parenchima epatico per la spiegazione del basso contenuto della vitamina del sangue. L'autore però non è in grado di precisare se tutto consista in una mancata utilizzazione della carotina da parte del fegato o se si debbano invocare anche altri disturbi della sua funzione.

BIBLIOGRAFIA.

ALTSCHULE. Cit. da LINDQVIST.
ASCHOFF. Klin. Wschr., *1934*, 1003.
BLACKFAN e WOLBACH. Cit. da LINDQVIST.
BLOCH. Cit. da LINDQVIST.
BREUSCH e SCALABRINO. Z. exper. Med., *94*, 569, 1934.
CASANOVA. Arch. fisiop. e clin. del ricambio, 4, 1936.
CATEL. Klin. Wschr., 1938, 574.
ID. Mschr. Kinderheilk., *73*, 316, 1938.
CHEVALLIER e CHORON. C. R. Soc. Biol., Paris, *172*, 1443, 1938.
CHEVALLIER, OLMER e VAGUE. Bull. et mém. Soc. Méd. d. Hôp. de Paris, *55*, 928, 1939.
DOST. Klin. Wschr., *1937*, 273.
EEKELEN. Cit. da LINDQVIST.
EEKELEN e EMMERIE. Cit. da LINDQVIST.
EULER. Cit. da LINDQVIST.
GREAVES e SMITH. Cit. da LINDQVIST.
JUSSATZ. Dtsch. med. Wschr., *1934*, 573.
KAUFFMAN e DRIGALSKI. Klin. Wschr., *1933*, 306.
LASCH. Klin. Wschr., *1934*, 1534.
ID. Klin. Wschr., *1935*, 1071.
ID. Klin. Wschr., *1938*, 1107.
LASCH e ROLLER. Klin. Wschr., *1936*, 1636.
LINDQVIST. Klin. Wschr., *1937*, 1435.
ID. Acta Med. Scandinavica. Suppl. 97, 1938.
MENKEN. Cit. da LINDQVIST.
MOORE. Biochem. Journ., *31*, 155, 1937.
ROLLI. Am. J. Physiol., *103*, 458, 1933.
SCHNEIDER e WIDMANN. Klin. Wschr., *1934*, 1497.
STEPP. Congrès de Vichy. Settembre 1937, vol. del Congresso, pag. 343.
STEPP e GYÖRGI. Cit. da WENDT.
STEPP, SCHRÖDER e KÜHNAU. *Le vitamine e la loro applicazione clinica.* Stuttgart, Encke 1937.
VENKO. Arch. Ottalm., *37*, 209, 1930.
WENDT. Klin. Wschr., *1935*, 9.
ID. Klin. Wschr., *1937*, 1175.
WENDT e KÖNIG. Klin. Wschr., *1937*, 1253.
WOLFF. Lancet, *1932*, 2, 617.
ID. Schweiz. Med. Wschr., *1936*, 979.

II.

Clinica Medica della R. Università di Siena
Direttore: Prof. E. Greppi.

La doppia somministrazione "galattosio+glucosio„ per via orale ed endovenosa in soggetti sani ed in epatopazienti

Renato Martinetti e Bruno Della Maggiore.

L'eliminazione urinaria del galattosio diminuisce, in genere, nettamente per la contemporanea somministrazione di glucosio: in questo consiste il fenomeno di Weltmann. Osservato casualmente da Folin e Berglund in un unico soggetto, tale fenomeno è stato in seguito sistematicamente studiato da Weltmann e al nome di questo autore è ormai legato di diritto.

La letteratura sull'argomento si è particolarmente arricchita in questi ultimi anni senza peraltro che il meccanismo intimo della diminuita galattosuria sia stato con sicurezza dimostrato, malgrado le numerose ipotesi emesse e i molti esperimenti tentati.

La prima più semplice concezione esplicativa del fenomeno di Weltmann è che la contemporanea somministrazione di glucosio impedisca o, almeno, ostacoli il riassorbimento del galattosio a livello della mucosa intestinale: i due zuccheri, secondo Pollak, si ostacolerebbero reciprocamente. In questo senso sembrerebbero deporre le esperienze di Cori condotte su topi, nei quali mediante sonda gastrica si introducevano separatamente o contemporaneamente i due esosi, osservando quindi il tempo di scomparsa dal lume intestinale; ma d'altra parte contro questa ipotesi sta il fatto che una diminuita eliminazione urinaria di galattosio si può osservare anche se il glucosio, anzichè per via orale, viene introdotto per vena contemporaneamente o poco prima dell'assunzione orale del galattosio (Bloch e Weisz).

Gli stessi Autori hanno inoltre osservato che per la positività del fenomeno di Weltmann non è indispensabile la rigorosa contemporaneità di somministrazione dei due zuccheri, nè la dose massiva: il medesimo effetto si può osservare anche dando il glucosio a dosi frazionate e in tempi sia pure vicini, ma staccati. Nella ricca casistica di Bloch e Weisz l'eliminazione dei due zuccheri per via intestinale fu constatata in un unico caso; non sembra quindi, in ultima analisi, che ad una perdita di galattosio dal canale digerente sia da attribuire la minore eliminazione per via renale.

L'ipotesi di un innalzamento della soglia renale per il galattosio è contraddetta dal fatto che la glicemia e più particolarmente la galattosemia, non solo non si mostrano più elevate nella doppia prova, ma anzi spesso, quando

la prova stessa riesce positiva, i valori della curva glicemica (glicemia totale) sono più bassi (Weltmann, Fiessinger e Schrumpf, Moracchini e Cossu).

Un'altra concezione interpetrativa farebbe intervenire nella migliorata utilizzazione del galattosio l'esaltazione funzionale della cellula epatica ad opera del glucosio. Seguendo tale ipotesi (Bloch e Weisz) riesce però difficile comprendere come l'assunzione del galattosio e la sua eliminazione non siano modificate se il glucosio anzichè in vicinanza di tempo con il galattosio, venga dato, sia pure a più riprese e a dosi generose, qualche tempo prima del galattosio (Weltmann).

Si può ammettere che la scarica d'insulina provocata dall'iperglucosemia entri in gioco nel fenomeno di Weltmann? Pollak lo ammette, mentre invece Weltmann stesso, Bloch e Weisz negano importanza al possibile intervento dell'ormone pancreatico nella migliore utilizzazione del galattosio.

Hirschorn, Pollak e Selinger pensano che il glucosio intervenga nel fenomeno in parola quale fattore capace d'influenzare il meccanismo neuro-ormonale che presiede al metabolismo dei carboidrati: questi Autori credono di poter stabilire un certo parallelismo fra la prova di Weltmann e quanto si osserva dall'associazione galattosio-ergotamina-atropina. Moracchini e Cossu, che si sono occupati recentemente dell'argomento, sostengono però che non è possibile stabilire tale parallelismo per il fatto che mentre l'associazione glucosio-galattosio si mostra per esperienza degli AA. particolarmente manifesta negli epatopazienti, in questi stessi soggetti l'associazione galattosio-ergotamina-atropina ha scarso effetto sulla gallattosuria.

A spiegazione del fenomeno da lui particolarmente studiato Weltmann stesso con linguaggio imaginoso paragona il glucosio a una specie di binario sulla cui guida il galattosio verrebbe meglio bruciato dall'organismo.

Un largo studio sperimentale sulla doppia somministrazione « glucosio + galattosio » è stato fatto da Fiessinger N. e Schrumpf. Essi si sono serviti oltre che di osservazioni condotte sull'uomo di esperienze compiute sull'animale (cane), le quali ultime permettevano il contemporaneo prelievo di sangue in vari distretti vascolari anche profondi, durante la prova da carico con galattosio o con galattosio + glucosio.

Questi Autori con esperimenti non del tutto esenti da critiche, critiche d'altra parte che lo stesso Fiessinger rileva, hanno osservato, confrontando il sangue della vena porta mezz'ora dopo l'ingestione del solo galattosio con il sangue prelevato alla stessa distanza di tempo dalla medesima vena dopo assunzione di galattosio + glucosio, che nella seconda prova si ottengono valori di galattosemia più bassi, il che starebbe a conferma dell'ipotesi di un ritardato riassorbimento del galattosio dall'intestino quando sia associato al glucosio. In più, sempre secondo gli AA. francesi, il confronto della glicemia fra vena porta e vene sopraepatiche mostra un maggior arresto epatico nel caso della doppia somministrazione. In terzo luogo il confronto del sangue arterioso-venoso femorale permetterebbe di affermare l'intervento di un arresto tissulare periferico del galattosio qualora sia associato al glucosio.

È interessante rilevare che Fiessinger e Schrumpf hanno anche condotto qualche esperienza su cani operati di fistola di Eck con legatura della vena porta: in queste condizioni d'esperienza si è osservato che è ancora possibile al fenomeno di Weltmann di manifestarsi.

Gli AA. francesi, rifacendosi allo studio delle fermentazioni col lievito, osservano che il galattosio è assai meno fermentabile del glucosio e che l'ag-

giunta di glucosio al galattosio aumenta notevolmente la quantità di galattosio scissa dal lievito. In conclusione dei loro dati sperimentali N. Fiessinger e Schrumpf ammettono che il glucosio attiva i fenomeni di combustione tissulare e perciò di consumo del galattosio sia a livello del parenchima epatico che dei tessuti periferici; una certa importanza al determinismo del fenomeno in parola viene inoltre attribuita all'ostacolato riassorbimento intestinale che i due zuccheri sembrano a vicenda provocarsi.

Moracchini e Cossu, che in Italia si sono largamente occupati dell'argomento con accurate ricerche, danno importanza esclusivamente al fegato: secondo questi AA. il « glucosio avrebbe un'azione quasi catalizzatrice sulle funzioni cellulari epatiche nei riguardi del galattosio ».

Nella maggior parte quindi delle ipotesi emesse per spiegare il fenomeno di Weltmann il fegato come si vede è sempre presente, nè potrebbe essere altrimenti data la sua importanza nel metabolismo dei carboidrati in genere e del galattosio in specie così come anche le recenti ricerche di Fiessinger e Martinetti hanno messo in luce. Rifacendosi a queste ipotesi che vogliono vedere nel fegato l'epicentro, per così dire, del fenomeno di Weltmann, ci si poteva prospettare l'idea che la prova di Weltmann potesse acquistare un certo valore clinico e superando la sua parvenza di pura « curiosità biochimica » potesse essere, almeno per certi aspetti, interpretata come prova di funzionalità epatica.

È seguendo questa ipotesi che noi abbiamo condotto lo studio della prova di Weltmann in un gruppo di cirrotici confrontando i dati ottenuti nella prova stessa con gli altri criteri clinici e funzionali (prova del galattosio semplice, reazione di Takata, bilirubinemia) atti a indicarci l'entità della lesione epatica. Orbene, dalle nostre esperienze, delle quali un primo nucleo veniva comunicato nel giugno del 1936, si osservava come il comportamento del fenomeno di Weltmann nei cirrotici fosse essenzialmente simile a quanto si osserva nei soggetti a fegato integro e credevamo quindi di poter affermare: *a*) che l'integrità funzionale del fegato è di scarsa importanza nel fenomeno di Weltmann; *b*) che la prova stessa non poteva essere assunta come indice della funzionalità epatica.

In un recente lavoro Cossu ha ripreso lo studio dell'influenza dalla somministrazione di glucosio sull'assimilazione del galattosio con speciale riguardo a soggetti epatici. In base alle proprie esperienze egli insiste nell'attribuire maggiore importanza, nella genesi del fenomeno, alla cellula epatica la quale mercè l'azione quasi catalizzatrice del glucosio arresterebbe con maggior facilità il galattosio.

Nel tentativo di meglio precisare il meccanismo del fenomeno di Weltmann noi abbiamo arricchito il primo nucleo delle nostre ricerche sia negli epatopazienti che nei soggetti a fegato integro, perfezionando anche la nostra tecnica ed estendendo le nostre esperienze mediante diverse modalità che esporremo oltre dettagliatamente e che, se non hanno servito a rivelarci nella sua essenza il fenomeno di Weltmann, ne hanno tuttavia messo in luce qualche aspetto degno di considerazione.

ESPERIENZE. — Le nostre esperienze sono state condotte su 20 soggetti, 16 dei quali affetti da insufficienza epatica (la maggior parte cirrosi), 4 affetti da forme varie, ma comunque per segni clinici e funzionali a fegato apparentemente integro.

In questi 20 soggetti, indipendentemente dalla forma morbosa, abbiamo fatto diversi gruppi di esperienze che si possono riassumere secondo il seguente schema:

a) *per via orale*: 1) prova di carico con galattosio; 2) prova di carico galattosio + glucosio;

b) *per via orale*: 1) prova di carico con glucosio; 2) prova di carico con galattosio; 3) prova di carico galattosio + glucosio;

c) I. *per via orale*: 1) prova di carico con galattosio; 2) prova di carico galattosio + glucosio;

II. *per via endovenosa*: 1) prova di carico con galattosio; 2) prova di carico galattosio + glucosio.

Per via orale la prova da carico venne per ogni esoso (glucosio, galattosio) fatta alla dose di 40 gr. sciolti in 200 cc. d'acqua.

Per via endovenosa si iniettano 20 cc. di una soluzione di zucchero (glucosio o galattosio) al 50%: si introdussero cioè per via delle vene gr. 10 di galattosio e, alla prova di doppio carico, si aggiunsero, inettandoli immediatamente dopo, 10 gr. di glucosio.

I soggetti, in condizioni di riposo e di digiuno da almeno 12 ore, il mattino ricevevano il carico di zucchero (galattosio). A distanza di due giorni dalla prima prova si faceva il carico galattosio + glucosio e, infine, per i paz. in cui si fecero tre prove di carico (per via orale) a distanza di altri due giorni si fece la terza prova (glucosio).

Per evitare il possibile influenzamento di una prova di carico sulle seguenti non si mantenne sempre lo stesso ordine di successione alle varie prove sia per via orale che endovenosa.

Per ogni prova di carico per via orale si seguì la glicemia di mezz'ora in mezz'ora per il periodo di tre ore dalla somministrazione dello zucchero. In 14 esperienze, oltre alla glicemia totale, si seguirono le variazioni della galattosemia sia dopo somministrazione di galattosio solo che di galattosio + glucosio. Nelle prove di carico fatte per via endovenosa la glicemia (glicemia totale) fu seguita a distanza di 5', 10', 20', 30', 60' dall'iniezione di zucchero.

Nelle urine si ricercò l'eventuale presenza di zucchero nelle 24 ore seguenti la prova di carico.

Per la determinazione della glicemia si ricorse al micrometodo di Bang su sangue capillare, per la galattosemia al micrometodo pure su sangue capillare descritto dal Della Maggiore: lo zucchero nelle urine fu determinato mediante il metodo di Fehling oppure a mezzo del polarimetro.

Analisi dei dati. — L'analisi delle esperienze da noi condotte per la prova di Weltmann dimostra che su di un largo numero di casi il fenomeno è stato positivo. Più esattamente su di un totale di 22 esperienze, 17 volte si è osservato che alla doppia somministrazione orale di galattosio + glucosio ha fatto seguito un'eliminazione urinaria di galattosio minore che non per effetto della sola ingestione di questo esoso. Se si osservano i dati di eliminazione urinaria dello zucchero esposti nelle tre tabelle, si vede quale palese evidenza abbia in genere assunto la positività del fenomeno.

Le cinque esperienze in cui la prova fu negativa (galattosuria eguale o addirittura aumentata nella doppia prova) sono offerte dai casi I, II, XIII. XIX, XXII.

Se si osserva la *glicemia totale* delle prove con galattosio solo (Tabelle

A, B, C), si nota che, in genere, la glicemia s'innalza alla mezz'ora, raggiunge il suo massimo all'ora e ritorna quindi ai valori di partenza così che alla seconda ora dall'ingestione si ritrovano in genere i valori di partenza e non si rilevano ulteriori oscillazioni al disopra o al disotto di quelli.

La curva della glicemia totale dopo doppia somministrazione per via orale di galattosio + glucosio mostra, in genere, un aumento più marcato che non con la semplice somministrazione di galattosio, e l'elevazione della glicemia totale che raggiunge il suo massimo in genere all'ora si prolunga financo a 150' per tornare quindi ai valori di partenza entro la terza ora dall'inizio della prova.

La curva della *galattosemia* (Tabelle A, C) dopo somministrazione di galattosio raggiunge il suo massimo al prelievo fatto in corrispondenza dell'ora dall'inizio della prova e si può dire senz'altro, dal confronto dei valori della glicemia totale con quelli della galattosemia, che gli spostamenti della glicemia totale sul valore di partenza sono essenzialmente sostenuti dall'aumento della galattosemia, mentre la glucosemia non subisce che minime variazioni.

La doppia somministrazione per via orale galattosio + glucosio ha dato una curva galattosemica con massimi corrispondenti per lo più all'ora e mezza. I valori della galattosemia sono in genere più bassi nella doppia prova e per lo più si osserva nei confronti della somministrazione semplice di galattosio una scomparsa precoce del galattosio dal sangue.

I dati riportati nella tabella B permettono di fare il confronto fra le curve glicemiche provocate in uno stesso soggetto con carico orale rispettivamente di glucosio, galattosio, galattosio + glucosio.

In quattro esperienze (casi XI, XII, XV, XVI) su sei si osserva che la curva glicemica dopo carico con solo glucosio raggiunge percentuali di aumento maggiori che non la curva glicemica (glicemia totale) con carico galattosio + glucosio. Solo in un'esperienza (caso XIII) la percentuale di aumento della glicemia totale è stata maggiore dopo doppio carico che non con il solo carico di glucosio, mentre nel caso XIV i valori della glicemia totale dopo glucosio e dopo glucosio + galattosio sono sensibilmente eguali. Diciamo subito che i casi XI, XII, XIV, XV, XVI, hanno presentato una prova di Weltmann nettamente positiva, mentre il caso XIII è stato l'unico di questo gruppo in cui la prova di Weltmann si può considerare praticamente negativa.

La tabella C permette un'analisi della glicemia (glicemia totale) e dell'eliminazione urinaria di zucchero in sei esperienze in cui oltre alla prova di carico per via orale si fece una somministrazione di zucchero (galattosio solo e galattosio + glucosio secondo la modalità già detta) per via endovenosa.

La curva glicemica (glicemia totale) dopo carico endovenoso di galattosio solo mostra un aumento che in genere raggiunge il suo massimo entro i 10' dalla iniezione, poi la curva torna per lo più rapidamente ai valori di partenza senza mostrare fasi ipoglicemiche. La curva glicemica da doppio carico per via endovenosa è pure al suo massimo ai 10' e si protrae in genere per mezz'ora, tornando per lo più entro l'ora ai valori di partenza.

Per ciò che riguarda l'*eliminazione urinaria* di zucchero dopo carico per via endovenosa in tre esperienze su sei (casi XVII, XX, XXI) si è osservata una netta diminuzione della eliminazione urinaria di zucchero, in due casi l'eliminazione è rimasta pressochè invariata (XVIII, XXII) mentre nel caso XIX si osserva un aumento.

TABELLA A.

Caso	GALATTOSIO				GALAT. + GLUC.			
	Gl. tot.	Gl. %	Galatt.	Zucchero urine	Gl. tot.	Gl. %	Galatt.	Zucchero urine
Andreucci	1.01	—	—		1.10	—	—	
	1 26	+ 25	0.25		1.50	+ 36	0.24	
cirrosi	1.39	+ 39	0.40		1.90	+ 73	0.40	
	1.37	+ 37	0.30	g. 3	1.53	+ 39	0 35	g. 3.3
	1.17	+ 16	0.20		1.54	+ 40	0.30	
I	1.01	—	—		1.38	+ 25	—	
	1 00	—	—		1.09	—	—	
Cappelli	1.03	—	—		0.70	—	—	
	1.45	+ 42	0.42		0.98	+ 40	0.10	
cirrosi	1.58	+ 53	0.59		1 93	+ 176	0.40	
	1.26	+ 22	0.25	g. 2	1.80	+ 156	0.60	g. 2.4
	1.03	—	0.11		1.45	+ 108	0.35	
II	1.00	—	—		0.98	+ 40	0.08	
	—	—	—		—	—	—	
Mereci	0.80	—	—		0.90	—	—	
	1.05	+ 31	0.20		1.20	+ 33	0.20	
cirrosi ascite	1.45	+ 81	0.70		1.65	+ 83	0.50	
	1.13	+ 41	0.30	g. 4 8	1.90	+ 111	0.45	g. 0.6
	0.81	—	0.10		1.29	+ 43	0.30	
III	0 80	—	—		1.10	+ 21	0.10	
	—	—	—		0.98	—	—	
Ambrogini	0.85	—	—		0.92	—	—	
	1.20	+ 41	0.40		1.47	+ 60	0.20	
cirrosi	1.44	+ 70	0.68		1.70	+ 85	0.22	
	1.58	+ 86	0.75	g. 4.5	1.81	+ 96	0.25	ass.
	1.02	+ 20	0.10		1.42	+ 56	0.15	
IV	1.00	+ 17	—		1.28	+ 32	—	
	0.95	—	—		1.12	+ 21	—	
Draghi	0.70	—	—		0.60	—	—	
	1.02	+ 46	0.36		0.85	+ 42	—	
ittero da occlusione	1 35	+ 93	0.74		0.92	+ 53	0.15	
	1.36	+ 94	0.70	g. 2.8	1.15	+ 92	0.26	ass.
	1.10	+ 57	0.37		1.15	+ 92	0.30	
V	0.98	+ 40	0.20		0.98	+ 63	0.15	
	0.74	—	—		0.84	+ 40	—	

Segue: TABELLA A.

Caso	GALATTOSIO				GALAT. + GLUC.			
	Gl. tot.	Gl. %	Galatt.	Zucchero urine	Gl. tot.	Gl. %	Galatt.	Zucchero urine
Cortonesi	0.80	—	—		0.93	—	—	
	1.69	+ 110	0.75		1.30	+ 40	0.14	
	1.48	+ 85	0.65	g. 3.3	1.55	+ 68	0.15	ass.
	0.90	+ 12	0.12		1.25	+ 34	0.15	
VI	0.75	—	—		1.15	+ 25	—	
	0.70	—	—		1.08	+ 16	—	
Radi	0.74	—	—		1.02	—	—	
ittero	0.92	+ 24	0.20		1.20	+ 17	0.25	
	1.28	+ 73	0.50	g. 5.4	1.35	+ 32	0.25	g. 2
VII	1.00	+ 35	0.30		1.60	+ 57	0.35	
	0.76	—	—		1.20	+ 17	—	
Pastorelli	0.70	—	—		0.85	—	—	
cirrosi	0.90	+ 28	0.25		1.42	+ 67	0.30	
	1.39	+ 99	0.70	g. 2.5	1.50	+ 76	0.40	g 1.4
VIII	1.00	+ 43	0.25		1.66	+ 95	0.35	
	0.75	—	—		0.95	+ 11	—	
Gattarelli	0.80	—	—		0.90	—	—	
cirrosi	1.70	+ 112	0.90		1.24	+ 28	0.20	
	1.76	+ 120	0.95	g. 6.72	1.40	+ 55	0.30	g. 2.6
IX	2.85	+ 255	2.00		1.35	+ 50	0.30	
	0.85	—	—		1.20	+ 33	0.15	
Sadrini	0.70	—	—		0.76	—	—	
cirrosi	1.30	+ 85	0.55		1.20	+ 57	traccie	
	1.25	+ 78	0.51	g. 2.75	1.50	+ 97	0.32	g. 1.20
X	0.92	+ 31	0.10		1.50	+ 97	0.30	
	0.71	—	—		0.75	—	—	

Gl. tot. = glicemia totale.
G. % = aumento percentuale della glicemia.
Galatt. = galattosemia.

TABELLA B.

Caso	Glucosio		Galattosio			Galat. + Gluc.		
	Gl. tot.	G. %	Gl. tot.	G. %	Zucchero urine	Gl. tot.	G. %	Zucchero urine
Letto 18	0.65	—	0.60	—	g. 6.74	0.62	—	g. 2.80
	1.20	+ 85	1.17	+ 95		0.91	+ 47	
Ittero splenomegalico cronico	1.11	+ 71	1 44	+ 140		0.91	+ 47	
	0.80	+ 23	1.35	+ 125		1 03	+ 66	
	0.65	—	0.98	+ 63		0.84	+ 35	
XI	0 60	—	0.81	+ 35		0.80	+ 29	
	0.58	—	0.71	+ 18		0.70	—	
Letto 12 bis	0.95	—	0.93	—	g. 3.22	0.98	—	ass.
	1.47	+ 55	1.22	+ 32		1.32	+ 35	
Cirrosi	1.85	+ 95	1.42	+ 53		1.30	+ 33	
	1.53	+ 61	1.07	+ 15		1.21	+ 24	
XII	1 15	+ 21	0.98	—		1.08	+ 10	
	1 08	+ 13	0.93	—		1.17	+ 19	
	0.98	—	0.90	—		1.00	—	
Letto 9	1.39	—	1.40	—	g. 2.5	1.29	—	g. 2.2
	2.02	+ 45	1.83	+ 30		2.11	+ 63	
Ittero epatitico acuto	1.73	+ 24	2.05	+ 46		2 03	+ 57	
	1.50	+ 8	1.57	+ 12		2.01	+ 56	
	1.46	—	1.55	+ 10		1.51	+ 17	
XIII	1.55	+ 9	1.40	—		1.39	—	
	1.35	—	1.32	—		1.35	—	

Segue: TABELLA B.

Caso	Glucosio		Galattosio			Galat. + Gluc.		
	Gl. tot.	G. %	Gl. tot	G. %	Zucchero urine	Gl tot.	G. %	Zucchero urine
Letto 9	0.80	—	0.85	—		1.08	—	
	1.06	+ 32	1 10	+ 39		1.37	+ 27	
Ittero guarito	1.21	+ 51	1.30	+ 65	g. 1.4	1.62	+ 50	ass.
	1.05	+ 31	1.14	+ 46		1.28	+ 18	
	0.75	—	0.96	+ 18		0.91	— 15	
XIV	0.70	—	0.90	—		0.90	— 16	
	0.70	—	0.80	—		0.88	— 17	
Letto 2	1.27	—	1.30	—		1.30	—	
	1.60	+ 26	1.75	+ 34		1.40	+ 7	
	2.24	+ 76	1.78	+ 37	g. 0.80	1.81	+ 39	ass.
	2.19	+ 72	1.45	+ 11		2.48	+ 91	
	1.66	+ 30	1.29	—		2 11	+ 62	
XV	1.02	— 19	1.17	— 10		1.51	+ 16	
	0.86	— 32	1.18	— 9		1.40	—	
Letto 3	0.70	—	0.71	—		0.79	—	
	1.37	+ 96	1.41	+ 99		1.45	+ 83	
	1.49	+ 110	1.42	+ 100	g 5	1.27	+ 60	g. 0.68
	1.23	+ 71	1.40	+ 98		1.15	+ 45	
	1.06	+ 51	0 97	+ 37		1.10	+ 39	
XVI	0.90	+ 27	0.85	+ 19		0.89	+ 12	
	0.86	+ 22	0.83	+ 16		0.84	—	

Gl. tot. = glicemia totale
G. % = aumento percentuale della glicemia

TABELLA C.

Caso	VIA ORALE								VIA ENDOVENOSA			
	Galattosio				Galat. + Gluc.				Galattosio		Galat. + Gluc.	
	Glic. tot	G. %	Galatt.	Zucchero urine	Glic. tot.	G. %	Galatt.	Zucchero urine	Glic. tot.	Zucchero urine	Glic. tot.	Zucchero urine
Livi	0.60				0.68				0.83		0.86	
	0.90	+ 50			0.93	+ 37			1.18		1.56	
Cirrosi	1 17	+ 95		g. 8	0.77			g. 1.5	1.16	g. 1.92	1.42	ass
	1.25	+ 108			0.67				1.01		1.38	
XVII	0.68				0.71				0 91		1 02	
	0.62				0.70				0.74		0.90	
	0.64				0.65							
Paolini	0 76		—		0.70		—		0.80		0.82	
	1.35	+ 84	0.46		1.05	+ 50	0.20		1.02		1 10	
Cirrosi	1.53	+ 108	0.66	g. 8.4	1.61	+ 130	0.35	g. 4.4	1.00	g. 1.9	1.18	g. 2
	1.51	+ 105	0.55		1.92	+ 174	0.54		0.95		0.72	
XVI I	1.11	+ 53	0.28		1.11	+ 58	0.10		0 85		0.77	
	0.84		—		1 10	+ 57	—		0.73		0.77	
	0.80		—		0.90	+ 28	—					
Frate	0.74		—		0.71		—		0 83		0.75	
	1.24	+ 67	0.40		1.17	+ 50	0.15		1 12		1.20	
Cirrosi	1.22	+ 65	0.45	g. 3.3	1.45	+ 104	0.38	g 5.25	0.91	g. 2	1.12	g. 3
	1.26	+ 71	0.50		1.67	+ 135	0.58		0.89		0.92	
XIX	1.27	+ 71	0.28		1.56	+ 120	0.27		0.90		0.86	
	0.90	+ 21	—		1.32	+ 86	0.11		0 86		0.84	
	0 82		—		1.02	+ 44	—					

Gl. tot. = glicemia totale

Segue: Tabella C.

Caso	VIA ORALE								VIA ENDOVENOSA			
	Galattosio				Galat. + Gluc.				Galattosio		Galat. + Gluc.	
	Glic. tot	G. %	Galatt.	Zucchero urine	Glic. tot.	G. %	Galatt.	Zucchero urine	Glic. tot	Zucchero urine	Glic. tot.	Zucchero urine
Bers.									0.88		0.85	
									1.03		1.22	
				g. 2.06				g. 0.75	0.87	g. 1	1.20	ass.
XX									0.90		1.12	
									0.88		0.98	
									0.92		0.75	
Ninchi	0.89		—		0.75		—		0.70		0.82	
	1.66	+ 84	0.75		2.08	+ 178	0.40		1 20		1.79	
Ittero epatico acuto	2.05	+ 130	1.26	g. 11 2	2.35	+ 210	0.75	g. 8.4	1 20	g. 1.8	1.80	ass.
	1.78	+ 100	0 85		2.38	+ 218	0 85		1.08		1 51	
XXI	1.15	+ 28	0.38		2.13	+ 170	0.32		1.05		1.43	
	1.10	+ 23	0.20		1.80	+ 140	0 10		1 02		1.07	
	0.90				1.10	+ 47	—					
Ninchi	0.70		—		0.92		—		0.78		0.72	
	1.35	+ 93	0.50		1.92	+ 117	0 46		1.25		1 64	
Ittero guarito	2.08	+ 186	1.30	g. 10	2.32	+ 152	1.10	g. 14	1.30	g. 1	1.35	g. 1.4
	1.28	+ 83	0.45		2.32	+ 152	1.40		0.88		1 34	
	0.90	+ 28	0.15		1.08	+ 17	0.25		0.82		1.25	
XXII	0.71		—		1.00		—		0.71		0.92	
	0.68		—		0.98		—					

Gl. tot. = glicemia totale
G. % = variazioni percentuali glicemia
Galatt. = galattosemia.

TABELLA D.

Caso	± Galatt. II e I	± Zucchero urine
I°	0	+ 0.3
II°	+ 1	+ 0.4
III°	— 20	— 4.2
IV°	— 50	— 4.5
V°	— 40	— 2.8
VI°	— 60	— 3.3
VII°	— 25	— 3.4
VIII°	— 30	— 1.1
IX°	— 65	— 4.12
X°	— 23	— 1.55
XVIII°	— 12	— 4
XIX°	+ 8	+ 2.25
XXI°	— 41	— 2.8
XXII°	+ 10	+ 4

Nella seconda colonna sono riportate, per il rispettivo caso, le differenze fra i valori massimi della galattosemia nella prova con doppio carico (galat. + gluc.) e valori massimi della galattosemia nella prova con carico semplice (galattosio).

Nella terza colonna sono riportate le differenze per l'eliminazione urinaria dello zucchero fra seconda prova e prima prova.

Particolare interesse nei riguardi della positività o meno del fenomeno di Weltmann riveste un più accurato confronto fra eliminazione urinaria dello zucchero e valori della galattosemia con galattosio solo, o con galattosio + glucosio. Nella tabella seguente sono riportati la differenza fra i due valori massimi della galattosemia percentuale nella prova con doppio carico e in quella con il galattosio solo, nonchè, a fianco di ogni valore così ottenuto, la differenza in più o in meno dello zucchero eliminato nella seconda prova in confronto alla prima (con galattosio solo). Nei quattordici

casi della nostra casistica in cui tale confronto è possibile si osserva che ai – della galattosuria corrisponde regolarmente un + della galattosemia, e ai — dell'una corrispondono pure regolarmente i — dell'altra. In altre parole ogni prova di Weltmann positiva è caratterizzata da curve galattosemiche più basse, mentre quando la doppia prova è stata indifferente o addirittura negativa (aumento della eliminazione urinaria di zucchero) la galattosemia è nei suoi valori percentuali eguale o superiore alla galattosemia da carico con solo galattosio. In definitiva quindi si può dire che pur senza poter stabilire nemmeno lontanamente un esatto rapporto, la galattosuria è stata in genere direttamente proporzionale alla galattosemia.

Il confronto fra prova di Weltmann per via orale e per via endovenosa (vedi tabella C) permette di dire che in cinque casi su sei si è avuto un comportamento parallelo delle due prove; più precisamente nei casi XVII, XX, XXI, si è osservata una diminuzione nella eliminazione urinaria dello zucchero alla doppia prova sia per via endovenosa che per via orale, nei casi XIX e XXII un parallelo aumento. Nel caso XVIII mentre per via orale si è notata una netta positività del fenomeno di Weltmann, per via endovenosa si è notato invece un'eliminazione pressochè eguale nelle due prove.

Se si vuole ora considerare separatamente il gruppo degli epatopazienti si può dire che su 9 casi di cirrosi epatica il fenomeno di Weltmann è stato nettamente apprezzabile in 6, mentre in 3 (casi I, II, XIX) alla doppia somministrazione galattosio+glucosio è seguita un'eliminazione pressochè invariata di zucchero o addirittura (caso XIX) un aumento. In due casi di ittero epatosico acuto (ittero catarrale) la prova fu ripetuta in due periodi diversi e cioè in piena malattia e a distanza di qualche tempo (7-12 giorni) dall'avvenuta guarigione clinica dell'ittero. Nel caso XIII si nota un diverso comportamento della prova in pieno periodo di malattia ed in convalescenza, più precisamente si osserva una negatività del fenomeno in un primo tempo e una sua netta positività in periodo di convalescenza. Nel caso XXI si osserva invece una diminuzione dello zucchero nelle urine dopo prova da carico doppia in pieno ittero ed un aumento invece della galattosuria nella prova di Weltmann a ittero clinicamente guarito. Va però notato che mentre nel primo caso la galattosuria dopo carico di solo galattosio in periodo di convalescenza era caduta da gr. 2,5 a gr. 1,4, nel caso XXI la galattosuria persisteva alta anche nel periodo dell'apparente convalescenza. In altre parole i due itteri nella fase di convalescenza per quanto simili da un punto di vista puramente clinico non sono fra loro confrontabili, nè tanto meno è possibile giudicarli con unico metro. Nel caso V si trattava di un ittero da stasi per probabile calcolosi; in questo paz. la prova di Weltmann è stata nettamente positiva.

Quanto alla prova di Weltmann per via endovenosa (tabella C) già si è detto di essa trattando i casi in genere.

Non ci soffermiamo su di un dettagliato confronto della glicemia e della galattosemia fra normali ed epatopazienti poichè tale confronto esulerebbe dai limiti e dallo scopo del nostro lavoro.

In ultima analisi possiamo dire che soggetti a fegato normale ed epatopazienti si comportano in modo apparentemente identico nei riguardi della prova di Weltmann: la percentuale di casi negativi è del tutto paragonabile nei due gruppi di soggetti. Solamente si deve rilevare che negli epatici il fenomeno quando è positivo è in genere molto più appariscente poichè in que-

sti soggetti, come è noto, la galattosuria da carico di galattosio è in genere molto più marcata che non nei normali e la positività della prova di Weltmann assume quindi più netto rilievo.

Ciò che si può rilevare è il fatto che non sembra esistere un valore di eliminazione così elevato di galattosio che non possa essere influenzato, nel senso di una diminuzione, dalla doppia somministrazione galattosio + glucosio. Si deve anche rilevare come non sia possibile stabilire una proporzione fra galattosio eliminato alla prima prova e quello eliminato con doppio carico. Ai fini del nostro lavoro è da sottolineare il fatto che, come già osservammo nella nostra prima nota su questo argomento, nella nostra casistica non è possibile stabilire alcun rapporto fra entità della sofferenza epatica e positività o meno della prova di Weltmann, nonchè grado di risposta della prova stessa.

In conclusione nelle nostre esperienze abbiamo osservato, *nettamente collegati con la positività* della prova di Weltmann, due fenomeni particolarmente evidenti:

a) valori più bassi della curva glicemica totale dopo doppia somministrazione galattosio + glucosio che non dopo glucosio solo;

b) curve galattosemiche ad esaurimento più rapido, ad acme più tardivo e nettamente inferiore a ciò che si osserva dopo galattosio solo. Inoltre abbiamo visto che è possibile ottenere una diminuzione nella eliminazione urinaria di galattosio non soltanto utilizzando la via di somministrazione orale, ma anche ricorrendo a un doppio carico per via endovenosa.

* * *

Nelle nostre esperienze noi abbiamo quindi constatato ancora una volta questa apparentemente curiosa diminuzione della galattosuria per contemporanea somministrazione di galattosio e glucosio. In analogia con quanto già avevano osservato precedenti sperimentatori (Weltmann, N. Fiessinger, Moracchini e Cossu) le curve galattosemiche da doppia somministrazione presentano, come già abbiamo detto, due fenomeni in netto rapporto con la positività della prova di Weltmann, sono cioè più basse come livello e più tardive come acme. Ciò depone decisamente contro l'ipotesi di un aumento della soglia renale nel determinismo del fenomeno di Weltmann.

Si è pure detto come il confronto fra curve glicemiche (glicemia totale) da glucosio solo e quelle da glucosio + galattosio mostri chiaramente, in netto rapporto con la positività della prova, valori di glicemia inferiori in seguito al doppio carico. Questa constatazione permette di affermare che il glucosio partecipa direttamente al fenomeno; nel doppio carico il glucosio viene bruciato, fissato o comunque utilizzato dall'organismo in quantità maggiore che non dopo singola somministrazione.

Le nostre osservazioni condotte sul doppio carico *per via endovenosa* sembrano togliere molto valore al riassorbimento intestinale come fattore favorente il fenomeno di Weltmann: infatti il poter osservare una prova positiva anche dopo carico per via endovenosa porta ad affermare che l'ostacolato riassorbimento intestinale non è indispensabile al manifestarsi del fenomeno.

A differenza di Moracchini e Cossu, noi, come già abbiamo avuto occasione di affermare in precedenza, non siamo stati in grado di cogliere nessuna palese diversità fra soggetti normali per funzionalità epatica ed epato-

pazienti, nè, in questi ultimi, alcun rapporto evidente fra meiopragia epatica, quale è comunemente rilevabile con i nostri mezzi, ed entità o tipo della risposta alla prova di Weltmann. Detta prova rimane un fenomeno di indubbio interesse nel campo del metabolismo glucidico, ma, almeno per ora, non sembra poter rivestire alcuna importanza clinica.

Dal contributo nostro sperimentale non è possibile ricavare una decisa affermazione sul meccanismo intimo del fenomeno di Weltmann; in base alle nostre esperienze si può comunque sostenere che la soglia renale non è in gioco, che il fattore riassorbimento intestinale non ha valore, che la cellula epatica non è probabilmente al centro del fenomeno stesso e, infine, che il glucosio partecipa direttamente nel determinismo della positività della prova. Per meglio precisarne la natura, in ricerche tuttora in corso, ci siamo proposti di studiare il possibile intervento di un meccanismo glicoregolatore d'ordine riflesso e, eventualmente, di ottenere mediante lo studio degli scambi respiratori un più esatto indice del valore metabolico della prova di Weltmann.

RIASSUNTO.

Gli AA. hanno studiato l'eliminazione del galattosio, le curve glicemiche e galattosemiche in soggetti a fegato integro ed in epatopazienti dopo somministrazione orale di galattosio solo o di galattosio+glucosio, nonchè, negli stessi pazienti, le curve glicemiche dopo somministrazione di glucosio solo.

In un gruppo di soggetti oltre alla via orale fu pure sperimentata la via endovenosa sia per il galattosio solo che per il doppio carico (galattosio+glucosio).

I soggetti a fegato normale e gli epatopazienti si comportano in modo essenzialmente identico nei riguardi della prova di Weltmann e non sembra possibile stabilire alcun rapporto fra tipo di risposta alla prova di doppio carico ed entità della lesione epatica.

Dopo aver discusso i possibili fattori che intervengono nel fenomeno dell'interferenza degli zuccheri, gli AA. giustificano nuove esperienze atte a meglio interpretare il meccanismo del fenomeno stesso.

BIBLIOGRAFIA.

Bloch e Weisz J. Ztschr. f. Klin. Med., CXI, 71, 1929.
Cori. Proc. Soc. exp. Biol. Med., 23, 290, 1926.
Cossu. La Medic. contemp., XII, 1936.
Della Maggiore. Arch. Fisiopat. Clin. Ricambio, IV, 2, 1936.
Della Maggiore e Martinetti. Atti R. Accad. Fisiocritici Siena, 12 giugno 1936.
Fiessinger N. e Martinetti. C.R.S.B., CXVII, 1108, 1934.
Fiessinger N. Schrumpf. Journ. Physiol. Pathol. Générale, XXX, 2°, 1932.
Folin e Berglund. J. of Biol. Chem., 51, 215, 1922.
Hirschorn, Pollak e Selinger. Wien. klin. Wschr., 12, 390, 1930.
Martinetti. Riv. Patol. speriment., 4, 256, 1936.
Moracchini e Cossu. Arch. Sc. Med., 31, 1934.
Moracchini e Cossu. Giorn. R. Accad. Medic., Torino, 4, 1931.
Pollak e Selinger. Ztschr. f. klin. Med., CXVII, 476, 1931.
Weltmann. Wien. klin. Wschr., 1, 38, 1929.
Weltmann. Wien. klin. Wschr., 43, 1301, 1930.

III.

OSPEDALE DI S. SPIRITO IN SASSIA - ROMA - SALA BAGLIVI
Primario: Prof. F. BIGNAMI

L'azione dell'ipofisi anteriore sulla chetonemia nelle malattie diffuse del fegato

Prof. dott. GAETANO BORRUSO, aiuto e docente.

(Continuazione e fine; v. num. precedente).

RICERCHE NELLE EPATITI CRONICHE DIFFUSE (Tabella N. 3 e N. 4).

Sono stati esaminati 10 soggetti, tutti di sesso maschile, età tra i 45 e i 70 anni. In un caso l'autopsia rilevò trattarsi di una cancro-cirrosi; il decesso avvenne 20 giorni dopo la ricerca; in 2 casi si trattava di epatiti luetiche con ascite (n. 7 e n. 10). Di questi merita breve mensione il caso n. 7: individuo di anni 50, luetico confesso, forte bevitore e mangiatore. Si presentò la prima volta alla osservazione ospitaliera il 18 maggio 1925 con spiccata ascite, la paracentesi diede esito a litri 4. Dopo lo svuotamento, fegato palpabile a circa 3 dita, milza pure palpabile. R. W. nel sangue + + +, fu sottoposto a ripetute cure antiluetiche, cessè l'abuso di alcoolici; si presentò in seguito numerose volte all'ospedale, l'ascite non si riprodusse, fegato e milza non si riuscivano più a palpare (trattasi di soggetto assai grasso); R. W. negli ultimi due anni ripetutamente negativa, prova del galattosio negativa. In questo soggetto la chetonemia a digiuno era molto bassa ed è il solo in cui l'andamento della curva chetonemica fu perfettamente normale. Anche nel n. 10 la prova del galattosio riuscì negativa.

Gli altri 7 casi sono costituiti da soggetti con cirrosi volgare. In tutti la prova del galattosio fu positiva, presente urobilina nelle orine.

Chetonemia: valori a digiuno oscillanti entro limiti assai vasti (valore minimo 0,728, valore massimo milligr. 8,23 %).

In 4 casi i valori della chetonemia a digiuno sono nettamente patologici e in uno enormemente elevati (milligr. 8,23); in 2 raggiungono i limiti massimi del normale (che però io non ho mai riscontrato in individui sani), in 4 valori normali, di questi 2 casi sono rappresentati da soggetti con epatite luetica. Valore medio milligr. 2,49 % cioè al limite tra i valori normali e patologici (secondo Rappaport) e circa il doppio del valore medio da

me riscontrato nei normali, nettamente più elevato di quello presentato dai soggetti con ittero catarrale.

Andamento della *curva chetonemica*. Dopo un'ora dall'iniezione di I.A. si ha una netta iperchetonemia, le cifre che esprimono questa sono elevate in 8 casi, in alcuni elevatissimi. Solo in 2 casi (N. 7 e 8: epatiti luetiche con ascite) comprese entro i limiti normali. Valore medio milligr. 3,779 %.

Dopo due ore si raggiunge l'apice della curva, forti iperchetonemie in 9 casi su 10 (solo il caso N. 7, di cui si è già parlato, ha un comportamento normale della curva chetonemica in accordo con l'andamento clinico). Valore medio milligr. 3,976 %.

Alla terza ora si ha per lo più una tendenza alla diminuzione dai valori precedentemente raggiunti, ad eccezione dei casi 3 e 6 in cui si ha invece un ulteriore elevazione. Valore medio milligr. 3,18 %, persiste cioè una chiara iperchetonemia.

Alcuni casi mi sembra meritino speciali considerazioni. Il caso n. 3 (cancro cirrosi) presenta invece della diminuzione della chetonemia alla terza ora ulteriore forte aumento (milligr. 6,29 %). La ricerca fu praticata il 5 marzo 1937, due giorni dopo l'ingresso del paziente all'Ospedale, 20 giorni prima dell'*exitus*. Le condizioni generali erano di notevole gravità, spiccata ascite ed enorme reticolo venoso. Dopo poco si stabilì un evidente ittero che persistette fino alla morte. L'autopsia rese conto dell'ittero e del rapido decorso (vedi note anatomocliniche annesse alla tabella n. 3).

Colpisce il fatto che in questo caso cui la morte seguì dopo breve tempo dalla ricerca, si ebbe una fortissima chetonemia alla terza ora dall'iniezione di I. A. Un comportamento analogo si ebbe nel caso n. 6, in cui però il valore raggiunto alla terza ora è alquanto più basso che nel caso n. 3; anche in esso si ebbe *exitus*, ma solo dopo tre mesi dalla ricerca. Dunque la mancanza di una caduta della chetonemia alla terza ora e in sua vece un ulteriore aumento si osservò solo nei casi ad esito letale dopo un breve tempo dalla ricerca; benchè si tratti di un materiale troppo scarso per essere autorizzati a conclusioni in proposito, si trae l'impressione dallo studio di questi due casi che una forte iperchetonemia alla terza ora dall'introduzione di I. A. abbia un significato prognostico specialmente sfavorevole ed esprima la completa incapacità dell'organismo di ristabilire, entro questo tempo, un equilibrio turbato dall'introduzione della sostanza iperchetonemizzante.

In entrambi i casi la curva glicemica mostrò, sebbene in modo meno spiccato, lo stesso andamento di quella chetonemica.

L'intensità della reazione allo stimolo ipofisario non sembra in genere condizionata dal livello iniziale della chetonemia a digiuno; rispondono intensamente tanto casi che mostrano a digiuno una iperchetonemia tanto casi con chetonemia iniziale bassa (per le eccezioni a questo comportamento vedi appresso a proposito del caso n. 4), perciò dalla sola chetonemia a digiuno non può essere tratta alcuna illazione.

Nel caso N. 4 si trattava di un vecchio cirrotico, con imponente ascite più volte svuotata, prova del galattosio nettamente positiva; urobilina nelle urine presente; la ricerca fu eseguita quando il paziente era in gravi condizioni; dopo l'ultimo svuotamento dell'ascite uscì di sua volontà, ma poco dopo rientrò in Ospedale per ernia ombellicale strozzata e decedette il 14 febbraio 1938.

La chetonemia a digiuno era elevatissima (milligr. 8,23 %); dopo l'iniezione di I. A. non si ebbe ulteriore aumento, anzi una lieve diminuzione, pur persistendo valori elevatissimi, quali non si riscontrano che nei diabetici in stato precomatoso. Per spiegare tale comportamento mi sembra si possono avanzare due ipotesi:

1) Per l'esaurimento delle riserve glicogeniche si ha una forte iperchetonemia, la funzione chetogenica del fegato è incapace di far fronte a richieste di maggior lavoro, perciò di rispondere ad uno stimolo iperchetonemizzante. Il comportamento osservato sarebbe dunque espressione di un gravissimo esaurimento funzionale.

2) Poichè dopo l'iniezione di Prefison si nota una leggera diminuzione dalla forte iperchetonemia iniziale, pur persistendo valori elevatissimi di questa, si potrebbe pensare che entrino in giuoco complessi fattori di regolazione atti ad impedire un ulteriore e certo pericoloso aumento dei corpi chetonici.

Secondo Leites (61) e collaboratori le modificazioni dei lipoidi e corpi chetonici del sangue in rapporto a carico di grassi dipendono dal livello iniziale della lipemia e chetonemia (lipemia e chetonemia endogena).

Superato un determinato livello (soglia iniziale lipemica e chetonemica) gli individui sani reagiscono al carico, anzichè con un aumento ulteriore, con una diminuzione; al di sotto della soglia invece il carico da iperlipemia e iperchetonemia. Leites conclude che fisiologicamente il grasso è l'adeguato regolatore del ricambio dei grassi stessi, la chetogenesi diminuisce con l'aumentata formazione dei corpi chetonici; anche per i grassi e i corpi chetonici, come per gli idrati di carbonio, esiste dunque un meccanismo di autoregolazione.

Nell'interpretazione del caso su riferito mi sembra si possa ammettere che l'altissimo livello iniziale della chetonemia regoli l'andamento ulteriore di questa e lo stimolo ipofisario iperchetonemizzante (analogamente al carico di grasso) determini una caduta anzichè un'ulteriore ascesa. È però necessario un altissimo livello iniziale per ottenere una caduta della chetonemia assai modesta, il che dovrebbe indicare che negli epatici è profondamente attenuata la capacità di risposta allo stimolo rappresentato dalla chetonemia stessa.

Non mi sembra possibile decidere, in base ad un solo caso, quale dei due meccanismi prospettati possa entrare in funzione; tuttavia l'andamento riferito esprime ad ogni modo una condizione di grave esaurimento funzionale del fegato. L'andamento abituale delle curve chetonemiche sta ad indicare che il meccanismo di autoregolazione segnalato da Leites può intervenire tanto nei normali che, in più debole misura, negli epatopazienti; nei primi raggiunto un dato livello si ha una caduta fino a valori anche un po' più bassi di quelli iniziali, nei secondi la cifra del valore chetonemico è solo un po' più piccola di quella massima ottenuta nella determinazione precedente. Sembra quindi che la capacità di autoregolazione degli epatici sia meno pronta ed efficace e si comprende il significato particolarmente sfavorevole dal punto di vista prognostico di una mancante caduta e anche più di una ulteriore elevazione della chetonemia alla terza ora dall'iniezione.

Infine si fa notare che nel caso n. 10 pur avendosi andamento tipico delle curve chetonemiche, non furono raggiunti valori molto elevati. La prova

del galattosio riuscì negativa: esiste dunque una certa concordanza tra prova del galattosio e reazione iperchetonomica allo stimolo ipofisario, quest'ultima anzi sembrerebbe anche più sensibile della prova del galattosio.

ESAME DELLE CURVE GLICEMICHE.

Valore medio a digiuno 100 %, in alcuni casi la glicemia a digiuno è un po' più elevata del normale.

Dopo l'iniezione si ha un aumento alla prima e seconda ora con raggiungimento dei valori medi rispettivi di milligr. 120 e 117 % (dunque pressochè uguali e con formazione nella curva di un « plateau »). Questo andamento però non è costante, nè sempre in accordo con l'azione iperchetonemizzante (in due casi leggera diminuzione della glicemia e pure chiara reazione iperchetonemica). È di varia intensità; in genere si hanno chiari aumenti della glicemia nei casi con forti reazioni iperchetonemiche, tuttavia le modificazioni della glicemia sono sempre modeste rispetto a quelle della chetonemia. Alla terza ora si ha in genere una discesa della curva; valore medio milligr. 107 %.

Nel complesso le curve glicemiche non sono regolari; in media però prevale nettamente l'azione iperglicemizzante. Poichè si osserva iperchetonemia anche nei casi in cui vi fu, per effetto del Prefison, una diminuzione dei valori glicemici, non si può riferire l'aumento spiccato della chetonemia ad un principio iperglicemizzante, per lo più presente nell'estratto iniettato, e che esplica una azione sulla glicemia relativamente modesta. L'azione di una sostanza iperglicemizzante potrebbe tutt'al più rinforzare quella della sostanza attiva sul ricambio dei grassi, cui è da riportarsi fondamentalmente l'effetto sulla chetonemia.

Riassumendo:

1) Nelle epatiti croniche diffuse si hanno a volte chetonemie a digiuno elevate, a volte normali.

2) Per iniezione di una sostanza ipofisaria anteriore iperchetonemizzante si ha di regola una reazione tipica consistente in un aumento forte e a volte fortissimo della chetonemia già dopo un'ora e massimo dopo due ore. Dopo tre ore dalla iniezione si ha per lo più una piccola diminuzione dei valori chetonemici, che rimangono sempre elevati e notevolmente più alti di quelli iniziali. Si può indicare perciò come curva propria delle epatiti croniche diffuse quella in cui vengono raggiunti valori patologici della chetonemia dopo una, due, a volte tre ore e in cui manca ad ogni modo alla terza ora il ritorno ai valori iniziali.

a) Da questo andamento abituale si può distinguere un tipo caratterizzato da un ulteriore aumento della chetonemia anzichè da un abbassamento alla terza ora dalla iniezione. Un tale andamento sembra avere un significato prognostico sfavorevole.

b) Un tipo caratterizzato da un valore chetonemico a digiuno elevatissimo con incapacità di ulteriori elevazioni per stimolo chetogeno, presenza anzi di una piccola diminuzione dei valori chetonemici, che però rimangono sempre altissimi. Anche questo comportamento potrebbe indicare una grave compromissione funzionale.

3) Un andamento delle curve chetonemiche simile a quello riscontrato nei normali fu notato solo in un caso di epatite luetica a decorso particolarmente benigno.

Generalmente l'andamento delle curve chetonemiche indicato come tipico nelle epatiti croniche diffuse si ebbe in casi che presentavano prova del galattosio positiva, però fu riscontrata anche, sebbene senza raggiungimento di valori chetonemici molto elevati, in un caso in cui la prova del galattosio fu negativa.

4) L'azione descritta sulla chetonemia è da riportarsi alla sostanza ipofisaria attiva sul ricambio dei grassi, non alla frazione iperglicemizzante per lo più presente nell'estratto iniettato, che può solo rinforzare l'azione della prima.

Interpretazione dei risultati ottenuti negli epatopazienti.

Dopo quanto è stato esposto in principio non occorre dilungarci nella interpretazione dei risultati ottenuti.

Il fatto fondamentale che gli epatopazienti (ittero-catarrale, cirrosi epatica) reagiscono alla iniezione di Prefison non solo con il raggiungimento di valori nettamente patologici, ma anche con prolungamento della curva, non può evidentemente esser messo in rapporto ad una maggiore reattività del fegato rispetto agli stimoli chetogenici, giacchè ci si deve anzi aspettare una diminuita capacità chetogenica (Pende, Bufano, De Flora, ecc.) e perciò anche una minore risposta agli stimoli ormonici agenti in questo senso.

L'importanza maggiore, secondo il mio punto di vista, deve esser data all'impoverimento del fegato in glicogeno proprio tra l'altro anche degli epatopazienti (Kimura, Versè, Umber, Fischer, ecc.).

La chetonemia a digiuno sempre compresa entro valori normali negli itterici e nel 70 % dei cirrotici dimostra che il malato di fegato è per lo più capace, in condizioni normali, di provvedere alla ossidazione dei grassi e amminoacidi chetogeni senza che compaiono corpi chetonici in eccesso nel sangue; se mediante stimolazione adeguata si provoca la scissione di una maggiore quantità di grassi compare rapidamente iperchetonemia ed occorre un tempo maggiore del normale perchè i valori vengano ricondotti alla norma. Ciò indica evidentemente che la funzione chetogena del fegato è ancora capace di rispondere allo stimolo ormonico, ma i corpi chetonici, formatisi in eccesso, compaiono nel sangue per la relativa povertà del fegato in glicogeno e quindi la sua incapacità di fornire sostanze antichetoniche. Non può sorprendere che sia conservata nei malati di fegato la capacità della funzione chetogenica di rispondere con un maggior lavoro ad uno stimolo adeguato, poichè è nota la straordinaria capacità del fegato di adempiere alle sue funzioni malgrado estesi danneggiamenti ed enormi riduzioni della sua massa (Mann) (54).

Si è già indicato a casi caratterizzati da uno speciale comportamento delle curve (ulteriore elevazione della chetonemia alla terza ora invece della abituale discesa, chetonemia elevatissima a digiuno ecc.) che, in accordo con l'andamento clinico viene interpretato come prognosticamente sfavorevole. È evidente che questi particolari andamenti delle curve chetonemiche

possono essere considerati espressione di un impoverimento anche maggiore delle riserve glicogeniche del fegato.

Mi sembra interessante il fatto che quasi tutti i casi che presentavano una reazione iperchetonemica caratteristica ebbero positiva la prova della galattosuria sperimentale; è noto che, specie secondo gli autori svedesi, la positività della prova del galattosio è indice più che di uno specifico danneggiamento di una particolare funzione del fegato della povertà delle riserve glicogeniche di questo (galattosuria in condizioni di fame, sua scomparsa dopo somministrazione di glucosio, la determinazione del galattosio nel sangue ha mostrato che tanto maggiore è la somministrazione di glucosio, tanto minore è la galattosemia).

Sulla base di questi dati sorge il quesito se l'iperchetonemia provocata negli epatici dallo stimolo ipofisario possa essere annullata con abbondante somministrazione di glucosio, al che già a priori si sarebbe indotti a rispondere affermativamente perchè la tendenza delle curve ad una discesa dei valori chetonemici dopo tre ore dalla iniezione di Prefison dimostra che la capacità del fegato di regolazione del ricambio dei corpi chetonici è solo diminuita e quindi si può ritenere che con arricchimento del contenuto del glicogeno nel fegato essa possa venire reintegrata.

A tale scopo in un gruppo di cirrotici in una seconda ricerca contemporaneamente all'iniezione di Prefison è stato somministrato un carico orale di glucosio (cento grammi di glucosio per bocca). (Tabella N. 4).

Fu constatato in tutti i casi non solo la mancanza di iperchetonemia, ma anche una netta caduta dei valori dei corpi chetonici del sangue. I valori medi sono per la sola iniezione di I. A. mmgr. 1,767; 3,14; 3,17; 2,716; per iniezione di I. A. e carico di glucosio 1,974; 1,306; 0,819; 1,012 %; come si vede una curva nettamente discendente.

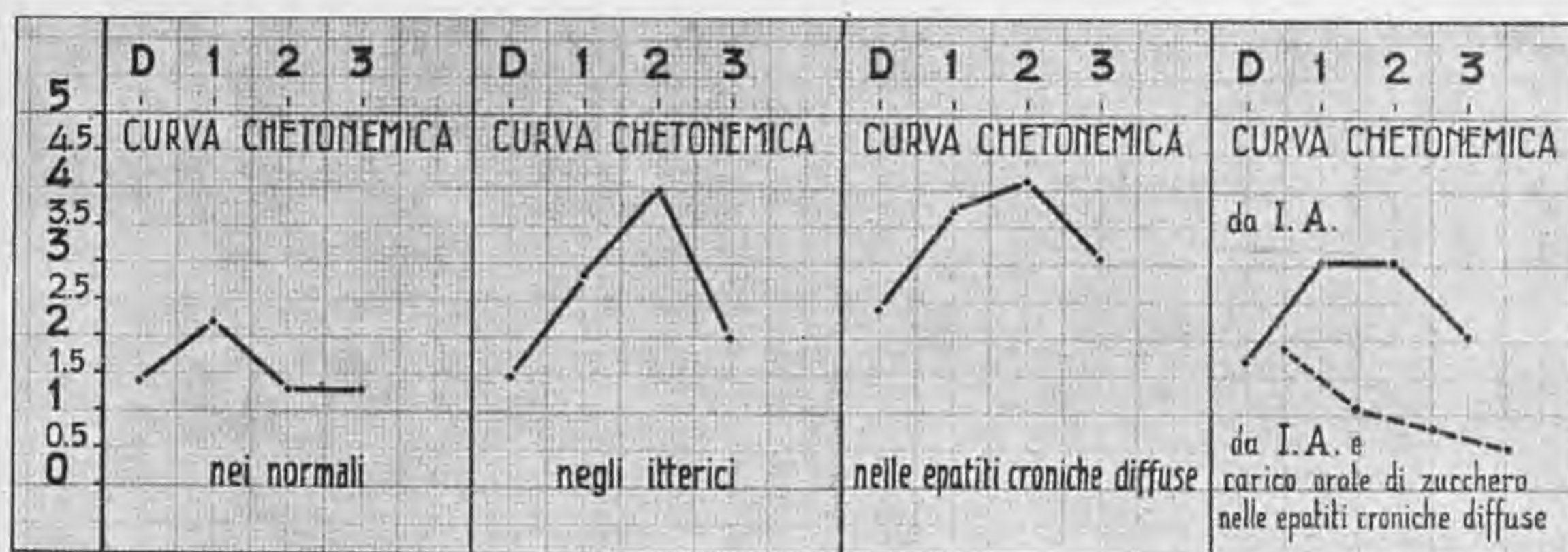
Le curve glicemiche da carico di zucchero e iniezione di i. a. non presentano caratteristiche speciali.

Senza entrare in un particolare esame della letteratura sulle curve glicemiche da carico di glucosio (la cui importanza nell'esame funzionale del fegato, come è noto, è scarsissima) basta qui ricordare che nelle curve glicemiche si distinguono due fasi: una dell'aumento dei valori glicemici (dalla ingestione di glucosio fino a un'ora circa dopo di essa), una della diminuzione (dalla prima ora in poi). Il periodo iniziale è prevalentemente regolato dalla attività del fegato che trattiene il glucosio che gli giunge dalla porta e lo polimerizza in glicogeno (Bufano). La seconda fase è dovuta alla reazione dell'organismo all'iperglicemia stessa, prevalentemente alla secrezione insulinica.

Secondo Pollak l'azione dell'insulina si fa sentire al momento in cui si oltrepassa l'apice della curva; egli ritiene che l'apporto di zucchero provochi una maggiore produzione di insulina, la quale dopo un'ora e mezza è tale da far cadere dal suo apice la glicemia, malgrado che in questo tempo continui un eguale afflusso di zucchero al sangue (come è dimostrato dall'effetto di Staub). L'apporto di idrati di carbonio rappresenta dunque lo stimolo adeguato per una maggiore produzione di insulina da esso provocata; il sangue iperglicemico stimola il « centro cerebrale insulinico » (Zuntz e La Barre) donde parte uno stimolo che, trasmesso per la via parasimpatico pancreas, provoca una maggiore secrezione insulinica (Zuntz e La Barre).

Nelle curve chetonemiche da iniezione di i. a. e da i. a. e carico di glucosio, da me ottenute, si vede che in due casi già dopo un'ora si ha nella seconda curva caduta della chetonemia, invece della netta iperchetonemia che si osserva nella prima.

Questa azione del glucosio è dunque, in base a quanto è stato sopra detto, da riportarsi al suo assorbimento da parte del fegato e quindi alla possibilità di svolgere la sua normale azione antichetonica.

In un altro caso però si ha nella seconda curva dopo un'ora una elevazione della chetonemia uguale a quella osservata nella prima curva da solo i. a.; ma alla seconda ora si osserva nella seconda curva una forte caduta, mentre nella prima, come di regola, una ulteriore salita (curva da solo i. a. alla seconda ora mmgr. 3,20 %, curva da i. a. e carico di glucosio mmgr. 0,960 %). Sembra logico supporre che in questo caso l'assorbimento di glucosio e la formazione di glicogeno sia avvenuto più lentamente (è noto che il fegato povero di glicogeno è meno capace di formarne) (Bang); si può supporre che in questo caso non è stato possibile in un primo tempo « neutralizzare » l'effetto iperchetonemizzante di I. A.; ma l'aumento provocato della glicemia (mmgr. 130 %) determinò una maggiore produzione di insulina causa della caduta delle curve glicemiche e chetonemiche.

(La grafica annessa mostra chiaramente i risultati ottenuti nello studio dei normali e degli epatopazienti).

Concludendo perciò l'effetto spiccatamente ipochetonemizzante della somministrazione di glucosio con cui si riesce ad annullare completamente quello iperchetonemizzante dell'I. A., è il risultato di due azioni: assorbimento del glucosio da parte del fegato che agisce specie nella prima parte della curva; maggior secrezione insulinica che causa la seconda perte delle curve glicemiche e chetonemiche; in tutti i casi osservati alla terza ora è raggiunto il livello più basso della chetonemia.

De Flora si è già servito come prova funzionale del fegato delle curve chetonemiche da ingestione di zucchero ed ha trovato che negli epatici i corpi chetonici diminuiscono dopo ingestione di zucchero a volte fino alla metà. Questi risultati concordano perfettamente con i miei (naturalmente nelle mie curve non si osserva una così grande diminuzione perchè contemporaneamente all'azione ipochetonemizzante del glucosio si svolge quella iperchetonemizzante del Prefison).

Tuttavia mi sembra dover dare una interpretazione del fenomeno in parte diversa da quella di De Flora, che considera la reazione ipochetonemica alla introduzione di glucosio, come espressione di una mancata capacità di risposta della funzione chetogenica allo stimolo per una maggiore attività del fegato rappresentato dalla ingestione di zucchero.

Egli è portato a questa conclusione dal fatto che nei normali ha trovato in seguito alla introduzione di zucchero un aumento della chetonemia. Se questo comportamento non permette altra interpretazione che quella fornita da De Flora, cioè che l'apporto di zucchero stimolando la funzionalità epatica in toto aumenti anche la chetogenesi, per l'interpretazione del comportamento degli epatici si deve ammettere non solo che lo stimolo non è più capace di aumentare la chetogenesi, ma anche che il glucosio introdotto esercita la sua normale azione antichetonica; altrimenti non si comprenderebbe perchè si osserva una forte diminuzione della chetonemia, mentre, secondo l'interpretazione di De Flora, si dovrebbe attendere che questa rimanga invariata.

Dal confronto dei risultati, fondamentalmente concordanti, di De Flora e miei si conclude che la funzione chetogenica negli epatici è capace di essere esaltata solo da uno stimolo specifico (ormone del ricambio dei grassi).

Conclusioni.

È stata studiata l'azione sulla chetonemia e glicemia di un preparato ipofisario anteriore (Prefison) (I. A.) iniettato sotto cute alla dose di cc. 2, in dieci soggetti normali, sei affetti di ittero catarrale, dieci da epatiti diffuse croniche (cirrosi volgare, epatite luetica con ascite); i soggetti in esame furono tenuti la sera precedentemente alla ricerca a dieta priva di idrati di carbonio e a digiuno per tutto il tempo della ricerca.

La chetonemia è stata determinata con il metodo di Rappaport, la glicemia con quello di Hagedorn, Jensen. Le curve sono state ottenute mediante una prima determinazione a digiuno, iniezione di Prefison, determinazione oraria di ora in ora, per tre ore dalla iniezione.

È stato constatato:

1) Nei *normali* un aumento della chetonemia netto ma limitato solo alla prima ora dall'iniezione; la chetonemia non supera i valori massimi normali. Alla seconda e terza ora dall'iniezione si ha una caduta della chetonemia per lo più a un livello leggermente più basso di quella iniziale.

Nessuna costante azione sulla glicemia. Si riporta l'azione sulla chetonemia ad una sostanza ipofisaria chetogena (ormone del ricambio dei grassi).

2) *Nell'ittero catarrale* si nota: *a*) chetonemia a digiuno compresa entro limiti normali; *b*) dopo un'ora dall'iniezione di i. a. aumento più marcato che nei normali; *c*) dopo due ore invece dalla caduta osservata nei normali ulteriore aumento con raggiungimento di valori patologici; *d*) alla terza ora la chetonemia cade dall'apice precedentemente raggiunto, ma si mantiene ad un livello più alto di quello iniziale; *e*) le modificazioni della glicemia sono incostanti e nei casi in cui si ha un aumento di essa questo è notevolmente inferiore a quello della chetonemia.

3) *Nelle epatiti croniche diffuse*:

a) chetonemia iniziale a digiuno compreso entro limiti normali nel 70 % dei casi, nel 30 % sono raggiunti valori nettamente patologici;

b) reazione tipica ad iniezione di i. a., che appare come una accentuazione di quanto è stato già constatato nell'ittero catarrale; essa è caratterizzata da un forte aumento della chetonemia dopo un'ora dall'iniezione, dopo due ore è raggiunto l'apice della curva, alla terza ora debole caduta dei valori che rimangono sempre notevolmente alti e superiori a quelli iniziali. Viene indicato come caratteristico delle epatiti croniche diffuse un aumento della chetonemia fino a valori nettamente patologici dopo una, due o tre ore.

c) è considerato prognosticamente infausto sia l'ulteriore aumento della chetonemia alla terza ora, sia il reperto di chetonemia iniziale elevatistima senza ulteriore aumento dopo l'iniezione di i. a.;

d) la reazione glicemica è meno costante e più debole di quella chetonemica. Per lo più, ma non sempre, si ha un modesto aumento della glicemia alla prima e seconda ora dall'iniezione, caduta alla terza ora;

e) l'andamento tipico sopra descritto si è avuto sia nei casi che mostravano prova del galattosio positiva, sia in un caso in cui questa era negativa.

4) I risultati ottenuti nell'ittero catarrale e nella cirrosi volgare sono ritenuti espressione di un impoverimento delle riserve glicogeniche. La reazione iperchetonemica viene annullata se contemporaneamente all'iniezione di i. a. si dà un carico orale di glucosio, il che è riportato all'arricchimento di glicogeno del fegato così ottenuto, e allo stimolo ad una maggiore secrezione insulinica fornito dal sangue iperglicemico.

RIASSUNTO.

È stato studiato il comportamento della chetonemia (metodo Rappaport) in seguito a iniezione di un preparato ipofisario anteriore nei normali, nell'ittero catarrale, nelle epatiti croniche diffuse. Contemporaneamente è stato seguito l'andamento della glicemia (metodo Hagedorn Jensen); è stato trovato negli epatici un comportamento caratterizzato da un aumento della chetonemia assai più marcato e prolungato che nei normali. Ciò specie nei cirrotici in cui a volte si riscontra iperchetonemia patologica già a digiuno. Incostanti e poco accentuate le reazioni glicemiche. L'effetto iperchetonemizzante è riportato all'azione di una speciale sostanza ipofisaria anteriore (orofisina, ormone del ricambio dei grassi), che esplica un effetto più intenso per la povertà delle riserve glicogeniche di cui dispone il fegato malato.

TABELLA N. 1. (Grafica *a*).

INFLUENZA DEL I. A. SULLA CHETONEMIA E GLICEMIA NEI NORMALI.

N. d'ordine	Valore iniz.	Iniez. i. a.	*Chetonemia*			Valore iniz.	Iniez. i. a.	*Glicemia*		
			1	2	3			1	2	3
1	1.846	» »	2.403	1.056	—	»	» »	—	—	—
2	0.968	» »	1.824	1.452	1.113	95	» »	91	88	108
3	1.92	» »	2.42	1.536	2.88	87	» »	103	96	92
4	1.452	» »	1.930	1.452	1.452	92	» »	117	90	85
5	1.930	» »	2.42	1.930	1.452	100	» »	84	82	84
6	1.536	» »	2.584	0.484	1.252	116	» »	90	110	122
7	1.452	» »	1.452	1.252	0.984	78	» »	76	78	90
8	0.484	» »	0.968	0.484	0.484	108	» »	85	128	90
9	1.452	» »	2.90	2.42	1.93	125	» »	142	150	161
10	1.210	» »	2.53	0.968	0.768	80	» »	97	118	100
Valori medi	1.425	» »	2.144	1.303	1.421	97,8	» »	98	104	105,6

TABELLA N. 2 (Grafica *b*).

INFLUENZA DEL I. A. SULLA CHETONEMIA E GLICEMIA NEGLI ITTERICI.

N. d'ordine	Sesso - Età	Valore Iniz.	Iniez. i. a.	*Chetonemia*			Valore Iniz.	Iniez. i. a.	*Glicemia*		
				1	2	3			1	2	3
1	F. 20	1.536	» »	1.536	2.112	2.112	82	» »	85	87	85
2	M. 25	1.89	» »	2.42	2.42	2.42	108	» »	120	123	108
3	M. 25	1.23	» »	1.968	4.84	2.65	—	» »	—	—	—
4	F. 30	1.452	» »	4.84	4.84	1.45	98	» »	97	98	98
5	F. 18	1.288	» »	1.632	5.23	1.28	95	» »	104	102	95
6	M. . , ... 6	1.968	» »	5.32	4.84	2.42	97	» »	116	146	146
	Valori medî . . .	1.560	» »	2.952	4.047	2.055	94	» »	108	108	102,8

TABELLA N. 3 (Grafica *c*).

INFLUENZA DEL I. A. SULLA CHETONEMIA E GLICEMIA NELLE EPATITI CRONICHE DIFFUSE.

N. d'ordine	Sesso - Età	Valore iniz	Iniez. i. a.	*Chetonemia*			Valore iniz.	Iniz. i. a.	*Glicemia*			Diagnosi
				1	2	3			1	2	3	
1	M. 50	2.012	» »	5.88	8.448	3.152	—	» »	=	=	=	Cirrosi v.
2	M. 52	2.42	» »	4.38	2.808	2.42	107	» »	170	144	123	,, ,,
3	M. 69	3.23	» »	4.36	4.00	6.29	130	» »	160	140	180	Cancro = Cirrosi (1)
4	M. 72	8.23	» »	7.74	7.26	—	115	» »	140	115	88	Cirrosi v.
5	M. 50	1.93	» »	3.04	5.32	3.87	110	» »	166	138	105	,, ,,
6	M. 60	0.728	» »	2.420	2.93	3.38	93	» »	98	130	130	,, (2)
7	M. 55	0.968	» »	1.452	0.484	—	80	» »	89	123	=	Epatite luetica con ascite.
8	M. 50	2.90	» »	4.48	3.38	2.42	85	» »	80	80	77	Cirrosi v.
9	M. 54	1.056	» »	2.90	3.20	1.960	84	« «	100	100	85	,, ,,
10	M. 55	1.452	» »	2.14	2.93	1.963	100	» »	83	86	88	Epatite luetica con lascite
	Valori medi . . .	2.492	» »	3.779	4.075	3.181	101	» »	124	117	109	

TABELLA N. 4. (Grafica *d*).

CURVE CHETONEMICHE E GLICEMICHE NEI CIRROTICI DA I. A. E DA I. A. E CARICO ORALE DI GLUCOSIO.

1) *Curve chetonemiche.*

N. d'ordine		Da iniezione di i. a.				Da iniezione di i. a. e carico orale di Glucosio			
		Valore iniz.	1	2	3	Valore iniz	1	2	3
1	(10)	1.452	2.14	2.93	1.968	1.824	1.536	1.056	0.726
2	(8)	2.90	4.48	3.38	2.42	3.04	0.484	0.484	0.452
3	(9)	1.056	2.90	3.20	1.960	1.060	2.90	0.960	0.859
		1.769	3.17	3.17	2.116	1.976	1.64	0.833	0.679

2) *Curve glicemiche.*

N. d'ordine		Valore iniz.	1	2	3	Valore iniz	1	2	3
1	(10)	100	83	86	88	100	118	143	114
2	(8)	85	80	80	77	78	104	94	80
3	(9)	84	100	100	85	85	130	110	85

NOTE ANATOMO-CLINICHE TABELLA N. 3.

N. 3 (1). Anni 69. Forte bevitore. Entra in ospedale il 1° marzo; obitus il 29 marzo. Ascite comparsa circa un mese prima dell'ingresso in ospedale. Il 10 marzo ittero intenso Il 28 marzo entra in stato comatoso.

Autopsia. (Prof. Bignami). — Cancro-cirrosi del fegato con periepatite fibrosa adesiva e trombosi neoplastica della porta. Calcolosi della cistifellea (calcolo unico della grandezza di un uovo di pollo). Fegato gr. 1640. Tumore cronico di milza (gr. 500) con perisplenite capsulare.

N. 6 (2). Entra per prima volta in ospedale il 12 dicembre 1937; esce di propria volontà dopo circa due mesi di degenza; rientra il 13 marzo 1938; obitus il 24 marzo 1938. Ricerca eseguita il 7 gennaio 1938. Clinicamente in data del secondo ingresso in ospedale presenta ascite e ittero; muore con ematemesi profusa.

Autopsia. — Ittero universale. Idrope ascite. Peritonite cronica con ispessimento diffuso biancastro del peritoneo parietale e viscerale; retrazione del mesenterio e del grande e piccolo omento. Fusione parziale delle anse del tenue con scarso essudato fibrinoso; accorciamento notevole dell'intestino (in tutto m. 2,30!); gastrite cronica, dilatazione delle vene esofagee. Contenuto emorragico nello stomaco e in tutto l'intestino. Periepatite cronica; epatite interstiziale cronica; tumore cronico di milza.

BIBLIOGRAFIA.

1. a) ALMAGIA u. EMBDEN. Beitr. chem. Physiol. u. Path., n, 59, 1905.
b) EMBDEN, SALOMON u. SCHMIDT. Ibidem., 8, 129, 106.
c) EMBDEN u. MARX. Ibidem, 11, 318, 1908.
d) EMBDEN u. MICHAUD. Ibidem, 11, 332, 1908.
e) EMBDEN u. ISAAC. Ibidem, 99, 297, 1917.
2. a) FISCHLER u. KOSSOW. Deut. Arch. f. klin. Med., CXI, 479, 1913.
b) FISCHLER. *Physiologie Der Leber.* Berlin, 1925.
c) KOSSOW. Deut. Arch. f. klin. Med., CXII, 539, 1913.
d) SNAPPER u. GRÜNBAUM. Bioch. Zet. CLXXXI, 418, 1927.
b) SNAPPER, GRÜNBAUM u. NEUBERG. Bioch. Zeit., CLXXVII, 100, 1926.
c) SNAPPER u. GRÜNBAUM. Bioch. Zeit., CCI, 464, 1928.
d) SNAPPER u. CREYALD. *Spez. Path. u. Ther.* v. KRAUS u. BRUGSCH. V Erganz., t. 21, Urban u. Schwarzenberg, Berlin, Wien, 1931.
4. GRIESBACH. Zeit. f. d. Ges. exp. Med., LIX, 123, 1928.
5. CHAIKOFF a. SOSKIN. Am. Journ. of Physiol, LXXXVII, 58, 1928.
6. a) BRENTANO. Arch. f. exp. Path., 155, 21, 1930.
b) ID. Ibidem, 157, 125, 1930.
c) ID. Zeit. f. klin. Med., 124, 237, 1933.
d) ID. Verhandl. d. Deut. Gesell f. inn. Med., XLVII, Kongr., 441, 1935.
e) BRENTANO u. MARKEES. Zeit. f. exp. Med., 99, 498, 1936.
7. a) GEELMUYDEN. Hoppe. Seylers Zeit., 28, 431, 1897.

b) Id. Ergb. d. Physiologie, 21, 274, 1923.
8. Blöch. Zeit. klin. Med., 117, 210, 1931.
9. Berlin u. Jitz. Ibidem, 109, 342, 1929.
10. Scherk. Ibidem, 112, 317, 1930.
11. Seelig. Ibidem, 110, 176, 1929.
12. a) Kugelmann. Ibidem, 115, 454, 1931.
b) Id. Klin. Woch., 8, 264, 1929.
13. a) Cannavò. Boll. Soc. Ital. Biol. Sperim., luglio 1930.
b) Cannavò e Capizzi. Diagnostica e tecn. di lab., 1935.
14. Toscano. Policlinico, sez. prat., n. 2, 1932.
15. a) Dominici e Oliva. Giorn. Acc. Med. Torino, 94, 39, 1931.
b) Id. Minerva Medica, 1932.
16. Rosenthal. *Krankheiten d. Leber u. Gall.*, Springer, Berlin, 1934.
17. Eppinger. *Die Leber-Krankiten.* Springer, Berlin, 1937.
18. Staub u. Clerc. Klin. Woch., 10, 2001, 1931.
19. a) De Flora. Rif. Medica, 1413, 1933.
b) Id. Rif. Medica, 804, 1934.
20. Zorzoli. Policlinico, Sez. Med., 1935.
21. Ohara. Cit. da Reiss.
22. Reiss. *Die Hormonforschung u. i. Methoden.* Urban u. Schwarzenberg, 1934.
23. Ikusima. Ref. Kongres. inn. Med., 64, 527, 1931.
24. Hoshi. Cit. da Reiss.
25. a) Cori a. Cori. Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 26, 345, 1929.
b) Id. Journal of Biol. Chem., 84, 683, 1929.
26. a) Raab Z. exp. Med., 39, 179, 1926.
b) Id. Ibidem, 89, 588, 1933.
c) Id. Wien. Arch. Inn. Med., 17, 439, 1929.
d) Id. Klin. Woch., 33, 1926.
e) Id. Ibidem, 29, 1928.
f) Id. Wien. Klin. Woch., 8, 1929.
g) Id. Ibidem, 43, 1934.
27. Raab u. Kerschbaum. Zeit. exp. Med., 90, 729, 1933.
27. Hubbard a. Wright. Journ. of biol. Chem., 49, 385, 1821.
29. Salomonsen. Amer. J. dis. childr., 40, 718, 1930.
30. Hirschorn. u. Pollak. Z. Klin. Med. 105, 371, 1927.
31. Thannhauser. *Lehrb. d. Stoffwechsels u. d. Stoffwechselkrankheiten Munchen.* Bergmann, 1929
32. Gherardini e Brasi. Minerva Medica, 1, 1933.
Id. Minerva Medica, 2, 1933.
33. Viale. Boll. Soc. It. Biol. Sper., 1930.
Id. Klin. Woch., 25, 111, 1933.
34. a) Britton. Amer. J. of Physiol., 101, 14, 1932.
b) Britton a. Silvette. Amer. J. of Physiol., 99, 15, 1931.
c) Id. Science, 1, 373, 1931.
d) Id. Amer. J. of Physiol., 101, 13, 1932.
Silvette. Amer. J. of Physiol., 102, 693, 1932.
35. Abelin u. Kürsteiner. Mün. Med. Woch., 85, 1928.
36. Coope a. Chamberlain. J. of Physiol., 60, 69, 1925.
37. Oshima. Z. exp. Med., 64, 694, 1924.
38. Stepuhn, Timofiewa ecc. Cit. da Raab.
39. Leiner. Z. f. Exp. Med., 94, 84, 1934.
40. a) Borrusd. Policlinico, Sez. Med., 1935.
b) Id. Policlinico, Sez. Med. 1937.
c) Borruso e Ruggieri. Policlinico, Sez. Med., 1936.
d) Borruso. Klin. Woch., 22, 783, 1935.
e) Borruso. Ibidem, 49, 1746, 1935.
41. Burn a. Ling. J. of Physiol., 69, 1930.
42. a) Houssay. Endokrin., 5, 103, 1929.
b) Houssay, Biasotti e Rietti. C. R. Soc. Biol. Paris, 101, 479, 1932.

c) HOUSSAY. Klin. Woch., 773, 1933.
43. a) ANSELMINO u. HOFFMANN. Ibidem, 2380, 1931.
b) ID. Ibidem, 1435, 1933.
c) ID. Ibidem, 1944, 1933.
d) ID. Ibidem, 29, 1934.
e) ANSELMINO, HEROLD u. HOFFMANN. klin. Woch., 1245, 1933.
44. a) MAGISTRIS. Endokrin., 11, 176, 1932.
b) ID. Wien. klin. Woch., 27, 1933.
c) Arch. f. exp. Path. 15, 178, 1935.
45. SILBESTEIN, GOTTDENKER u. HOHENBERG. Klin. Woch. 595, 1934.
46. a) LUCKE. Z. klin. Med., 23, 122, 1933.
b) ID. Ergb. inn. Med., 46, 1934.
47. IMRIE. J. of Physiol. 67, 264, 1929.
48. THADDEA. Cit. da LUCKE in Ergb. Inn. Med.
49. MEYTHALER. Klin. Woch., 21, 753, 1934.
50. GOMORI. Cit. da MEYTHALER.
51. RAPPER a. SMITH. Cit. da KUGELMANN.
52. RINGER. J. of Biol. Chem., 17, 107, 1914.
53. a) SCAFFER. Ibidem, 47, 433, 1921.
b) ID. Ibidem, 49, 143, 1921.
ID. Ibidem, 137, 92, 1923.
54. MANN. a. MAGATH. Ergb. Physiol., 23, 212, 1924.
55. SAHLI. *Lehrb. d. Klin. Untersuchungsmethoden.* Leipzig u. Wien., 1931, B II.
56. BUFANO. *La regolazione vegetativa del fegato e del pancreas.* Fisiol. e Med. Roma, 1932.
57. BILLIGHEIMER. Dtsch. Arch. Klin. Med., 136, 1921.
58. PASKIS. Z. f. Klin. Med., 125, 1933.
59. RAPPOPORT. *Mikrokemie des Blutes.* Wien u. Leipzig, 1935.
60. HAGEDORN u. JENSEN. Bioch. Zeitsch. 135, 46, 1923.
ID. Ibidem, 137, 92, 1923.
61. LEITES. Klin. Woch., 29, 1056, 1934.
62. POLLAK. Ergb. d. inn. Med., 23, 1923.
ID. Klin. Woch., 41, 1942, 1927.
63. a) ZUNTZ et LA BARRE. C. R. Soc. Biol. Paris, 96, 708, 1927.
b) ID. C. R. Soc. Biol. Paris, 96, 1400, 1927.
c) ID. C. R. Ibidem, 119, 1935.
d) ID. C. R. Ibidem, 1174, 1935.

FINE DEL VOLUME XLVI (*Sezione Medica*)

Roma, 1939 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier. C. FRUGONI, dir. — A. POZZI, resp.